

Wytyczne ESC 2023 dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą

Opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) ds. leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Nikolaus Marx*† (Przewodniczący; Niemcy), Massimo Federici*† (Przewodniczący; Włochy), Katharina Schütt‡ (Koordynator Grupy Roboczej; Niemcy), Dirk Müller-Wieland‡ (Koordynator Grupy Roboczej; Niemcy), Ramzi A. Ajjan (Wielka Brytania), Manuel J. Antunes (Portugalia), Ruxandra M. Christodorescu (Rumunia), Carolyn Crawford (Wielka Brytania), Emanuele Di Angelantonio (Wielka Brytania/Włochy), Björn Eliasson (Szwecja), Christine Espinola-Klein (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Martin Halle (Niemcy), William G. Herrington (Wielka Brytania), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Ekaterini Lambrinou (Cypr), Maciej Lesiak (Polska), Maddalena Lettino (Włochy), Darren K. McGuire (Stany Zjednoczone), Wilfried Mullens (Belgia), Bianca Rocca (Włochy), Naveed Sattar (Wielka Brytania) oraz Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*)

Recenzenci dokumentu: Eva Prescott (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Dania), Francesco Cosentino (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Szwecja), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Sotiris Antoniou (Wielka Brytania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Iris Baumgartner (Szwajcaria), Sergio Buccheri (Szwecja), Hector Bueno (Hiszpania), Jelena Čelutkienė (Litwa), Alaide Chieffo (Włochy), Christina Christersson (Szwecja), Andrew Coats (Wielka Brytania), Bernard Cosyns (Belgia), Martin Czerny (Niemcy), Christi Deaton (Wielka Brytania), Volkmar Falk (Niemcy), Brian A. Ference (Wielka Brytania), Gerasimos Filippatos (Grecja), Miles Fisher (Wielka Brytania), Heikki Huikuri (Finlandia), Borja Ibanez (Hiszpania), Tiny Jaarsma (Szwecja), Stefan James (Szwecja), Kamlesh Khunti (Wielka Brytania), Lars Køber (Dania), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Basil S. Lewis (Izrael), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), John William McEvoy (Irlandia), Borislava Mihaylova (Wielka Brytania), Richard Mindham (Wielka Brytania), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Gianfranco Parati (Włochy), Agnes A. Pasquet (Belgia), Carlo Patrono (Włochy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Amina Rakisheva (Kazachstan), Xavier Rossello (Hiszpania), Peter Rossing (Dania), Lars Rydén (Szwecja), Eberhard Standl (Niemcy), Lale Tokgozoglu (Turcja), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Frank Visseren (Holandia), Massimo Volpe (Włochy), Christiaan Vrints (Belgia) i Adam Witkowski (Polska)

Wszyscy eksperci zaangażowani w opracowanie niniejszych wytycznych złożyli deklaracje konfliktów interesów. Zostały one zebrane w raporcie i opublikowane w suplemencie do wytycznych. Raport jest dostępny na stronie internetowej ESC www.escardio.org/Guidelines.

W celu pozyskania dodatkowych dokumentów zawierających podstawowe informacje i tabele dowodów zobacz wersję *online* „European Heart Journal”.

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję:

Nikolaus Marx, Department of Internal Medicine I, Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany; tel: +49 241 808 9300, e-mail: nmarx@ukaachen.de

Massimo Federici, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, and Center for Atherosclerosis, Policlinico Tor Vergata, Rome, Italy; tel: +39 062 090 2085, e-mail: federicm@uniroma2.it

†Obaj przewodniczący w równym stopniu przyczynili się do powstania tego dokumentu i obaj są współautorami, do których należy kierować korespondencję.

‡Obaj koordynatorzy Grupy Roboczej w równym stopniu przyczynili się do powstania dokumentu.

Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej zostały wymienione w Informacji o Autorach.

Członkowie Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, ESC Clinical Practice Guidelines Committee) zostali wymienieni w Dodatku.

Zespoły subspecialistyczne ESC, które uczestniczyły w opracowywaniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia ESC: *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA) oraz Heart Failure Association (HFA).*

Rady (Councils) ESC: *Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension.*

Grupy Robocze (Working Groups) ESC: ds. chorób aorty i tętnic obwodowych (*Aorta and Peripheral Vascular Diseases*), ds. farmakoterapii kardiologicznej (*Cardiovascular Pharmacotherapy*), ds. chirurgii serca u naczyń (*Cardiovascular Surgery*), ds. zakrzepicy (*Thrombosis*).

Forum Pacjentów (Patient Forum)

Treść tych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie jest dozwolone jakiegokolwiek komercyjnego wykorzystanie dokumentu. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani powielana w jakiegokolwiek formie bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać po złożeniu pisemnego wniosku do Oxford University Press, wydawcy „European Heart Journal” oraz podmiotu upoważnionego do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journals.permissions@oup.com).

Zastrzeżenie: Wytyczne ESC reprezentują poglądy ESC i zostały opracowane po dokładnym przeanalizowaniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie ich publikacji. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie organy zdrowia publicznego, w szczególności w odniesieniu do dobrego korzystania ze strategii ochrony zdrowia lub strategii terapeutycznych. Zachęca się pracowników służby zdrowia do pełnego uwzględnienia wytycznych ESC przy przeprowadzaniu oceny klinicznej, a także przy określaniu i wdrażaniu profilaktycznych, diagnostycznych lub terapeutycznych strategii medycznych. Wytyczne ESC nie zastępują jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników służby zdrowia za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji, z uwzględnieniem każdorazowo stanu zdrowia pacjenta, w porozumieniu z pacjentem oraz, w stosownych i/lub koniecznych przypadkach, z opiekunem prawnym pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają również pracowników służby zdrowia z pełnego i starannego rozważenia odpowiednich, oficjalnych i zaktualizowanych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organy zdrowia publicznego w celu leczenia pacjentów w oparciu o wiarygodne dane naukowe i zgodnie z ich odpowiednimi obowiązkami etycznymi i zawodowymi. Obowiązkiem pracownika służby zdrowia jest również weryfikacja obowiązujących zasad i przepisów dotyczących leków i wyrobów medycznych w momencie podejmowania decyzji o ich stosowaniu.

©The European Society of Cardiology 2023. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Przetłumaczono z artykułu: *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes* (European Heart Journal; 2023 — doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192).

Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ESC nie ponosi odpowiedzialności za treść przetłumaczonego dokumentu.

Tłumaczenie: lek. Mikołaj Młyński

Konsultacja merytoryczna wersji polskiej: prof. dr hab. n. med. Paweł Burchardt, prof. dr hab. n. med. Maciej Lesiak, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas, dr hab. n. med. Wiktoria Wojciechowska, prof. UJ

SPIS TREŚCI

1. Preambuła	114		
2. Wprowadzenie	116		
2.1. Schemat ogólny	117		
2.2. Co nowego?	117		
3. Diagnostyka cukrzycy	122		
3.1. Laboratoryjne kryteria rozpoznawania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego	122		
3.1.1. Stężenie glukozy na czczo	122		
3.1.2. Doustny test obciążenia glukozą i glikemia przygodna	122		
3.1.3. Hemoglobina glikowana	123		
3.2. Klasyfikacja cukrzycy	123		
3.2.1. Cukrzyca typu 1	123		
3.2.2. Cukrzyca typu 2	124		
3.2.3. Cukrzyca monogenowa	124		
3.2.4. Wtórna cukrzyca i hiperglikemia stresowa	125		
3.2.5. Cukrzyca ciążowa	125		
3.2.6. Dalsza klasyfikacja podgrup cukrzycy typu 2	125		
3.3. Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy	125		
4. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2	125		
4.1. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2	126		
4.1.1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2	126		
4.1.2. SCORE2-Diabetes: szacowanie 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	126		
5. Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów chorych na cukrzycę: cele i metody leczenia	128		
5.1. Styl życia i cukrzyca	128		
5.1.1. Redukcja masy ciała	128		
5.1.2. Zmiana diety lub sposobu odżywiania	129		
5.1.3. Zwiększenie aktywności fizycznej i ćwiczeń	129		
5.1.4. Zaprzestanie palenia tytoniu	130		
5.2. Docelowe wartości glikemii	131		
5.2.1. Rola hemoglobiny glikowanej	131		
5.2.2. Dodatkowe docelowe wartości glikemii	131		
5.2.3. Kontrola glikemii po zdarzeniach naczyniowych	131		
5.3. Zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy za pomocą leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą	132		
5.3.1. Leki hipoglikemizujące o potwierdzonym w dedykowanych badaniach korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy	132		
5.3.1.1. Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2	132		
5.3.1.2. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1	133		
5.3.1.3. Pioglitazon	136		
5.3.2. Leki hipoglikemizujące, które są bezpieczne dla układu sercowo-naczyniowego, ale nie wykazują zwiększonej skuteczności, w oparciu o dedykowane badania dotyczące wpływu na układ sercowo-naczyniowy	136		
5.3.2.1. Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4	136		
5.3.2.2. Liksysenatydy i eksenatydy	137		
5.3.2.3. Insulina	137		
5.3.2.4. Glimepiryd	137		
5.3.3. Uwagi na temat efektów sercowo-naczyniowych starszych leków hipoglikemizujących, które nie były oceniane w dedykowanych badaniach dotyczących wpływu na układ sercowo-naczyniowy	137		
5.3.3.1. Metformina	137		
5.3.3.2. Pochodne sulfonylo-mocznika	138		
5.3.4. Rozważania w sytuacjach szczególnych	138		
5.3.4.1. Hipoglikemia i ryzyko sercowo-naczyniowe	138		
5.3.4.2. Wpływ na masę ciała	138		
5.3.5. Implikacje wyników badań dotyczących wpływu leków hipoglikemizujących na układ sercowo-naczyniowy	139		
5.4. Ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca	141		
5.4.1. Badania przesiewowe i diagnostyka	141		
5.4.2. Cele leczenia	142		
5.4.3. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym	143		
5.4.3.1. Skutki interwencji opartej na zmianie stylu życia i redukcji masy ciała	143		
5.4.3.2. Leczenie farmakologiczne u chorych na cukrzycę	143		
5.4.3.3. Zmiany ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu leków hipoglikemizujących	144		
5.4.4. Aspekty specyficzne dla płci	144		
5.5. Lipidy i cukrzyca	145		
5.5.1. Cele leczenia	145		
5.5.2. Leki hipolipemizujące	146		
5.5.2.1. Statyny	146		
5.5.2.2. Ezetymib	146		
5.5.2.3. Inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9	146		

5.5.2.4. Fibraty i inne leki obniżające stężenie TG	147	6.2.2.4. Optymalny czas strategii inwazyjnej w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST	159
5.5.3. Nowe leki obniżające stężenie cholesterolu	147	6.3. Niedokrwienie bez zwężeń w naczyniach wieńcowych w cukrzycy	159
5.5.3.1. Inkisiran	147	7. Niewydolność serca i cukrzyca	160
5.5.3.2. Kwas bempediowy	147	7.1. Definicja i patofizjologia	160
5.6. Terapia przeciwzakrzepowa i cukrzyca	148	7.2. Epidemiologia i rokowanie	160
5.6.1. Pacjenci bez historii objawowej choroby układu sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycowym lub rewaskularyzacji	148	7.3. Badania przesiewowe i diagnostyka	161
5.6.2. Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub po rewaskularyzacji bez wskazań do długotrwałego doustnego leczenia	150	7.4. Leczenie niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą	162
5.6.2.1. Przewlekłe zespoły wieńcowe	150	7.4.1. Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	162
5.6.2.2. Ostry zespół wieńcowy	150	7.4.1.1. Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2	163
5.6.2.2.1. Postępowanie okołozabiegowe	150	7.4.1.2. Antagonista receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	164
5.6.2.2.2. Postępowanie po zabiegu	150	7.4.1.3. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	164
5.6.2.2.3. Przedłużenie stosowania DAPT po ACS	151	7.4.1.4. Beta-adrenolityki	165
5.6.2.2.4. Skrócenie lub deeskalacja DAPT po ACS w cukrzycy	151	7.4.1.5. Antagoniści receptora angiotensyny II	165
5.6.3. Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym i/lub po rewaskularyzacji wymagający długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego	151	7.4.1.6. Iwabradyna	165
5.6.4. Zapobieganie krwawieniom z przewodu pokarmowego	153	7.4.1.7. Hydralazyna i diazotan izosorbidu	165
5.7. Wieloczynnikowe podejście do zarządzania czynnikami ryzyka w cukrzycy	154	7.4.1.8. Digoksyna	165
6. Postępowanie w chorobie wieńcowej i cukrzycy	155	7.4.1.9. Diuretyki	165
6.1. Przewlekłe zespoły wieńcowe i cukrzyca	155	7.4.1.10. Urządzenia wszczepialne i leczenie operacyjne	165
6.1.1. Obraz kliniczny	155	7.4.2. Leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	165
6.1.2. Badania przesiewowe i diagnostyka	156	7.4.3. Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową	166
6.1.3. Postępowanie	157	7.5. Profil bezpieczeństwa leków hipoglikemizujących u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą	167
6.1.3.1. Farmakoterapia	157	7.5.1. Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2	167
6.1.3.1.1. Leki hipoglikemizujące	157	7.5.2. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1	167
6.1.3.1.2. Inne leki	157	7.5.3. Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4	169
6.1.3.2. Rewaskularyzacja	157	7.5.4. Insulina	169
6.2. Ostre zespoły wieńcowe i cukrzyca	157	7.5.5. Metformina	169
6.2.1. Obraz kliniczny i diagnostyka	157	7.5.6. Pochodne sulfonilomocznika	169
6.2.2. Postępowanie	158	7.5.7. Tiazolidynodiony	169
6.2.2.1. Farmakoterapia	158	7.5.8. Szczególne rozważania: hipoglikemia i ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca	169
6.2.2.2. Kontrola glikemii u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym	158	8. Arytmie: migotanie przedsionków, komorowe zaburzenia rytmu oraz nagła śmierć sercowa i cukrzyca	171
6.2.2.3. Strategie reperfuzji w zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST	159	8.1. Migotanie przedsionków i cukrzyca	172

Tabela zaleceń 16. Zalecenia dotyczące wieloczynnikowego podejścia u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobami układu sercowo-naczyniowego i bez nich	155
Tabela zaleceń 17. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę	158
Tabela zaleceń 18. Zalecenia dotyczące kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym	159
Tabela zaleceń 19. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i diagnostyki niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą	163
Tabela zaleceń 20. Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i cukrzycą	166
Tabela zaleceń 21. Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą i frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 40%	167
Tabela zaleceń 22. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewydolnością serca lub bez niej	170
Tabela zaleceń 23. Zalecenia dotyczące migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą	174
Tabela zaleceń 24. Zalecenia dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą	181
Tabela zaleceń 25. Zalecenia dotyczące chorób tętnic obwodowych i aorty u pacjentów z cukrzycą	185
Tabela zaleceń 26. Zalecenia dla pacjentów z cukrzycą typu 1	187
Tabela zaleceń 27. Zalecenia dotyczące opieki skoncentrowanej na osobie w cukrzycy	189

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasy zaleceń	115
Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych	115
Tabela 3. Nowe zalecenia	117
Tabela 4. Zmienione zalecenia	120
Tabela 5. Zmienione koncepcje w wytycznych ESC 2023	122
Tabela 6. Biochemiczne kryteria rozpoznawania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego według Światowej Organizacji Zdrowia i Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego	123
Tabela 7. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2	126
Tabela 8. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi	142
Tabela 9. Fenotypy niewydolności serca według rozkładu frakcji wyrzutowej	160
Tabela 10. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą	160
Tabela 11. Stopnie zaawansowania KDIGO według współczynnika filtracji kłębuszkowej i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu z tabelą kolorów dotyczące ryzyka rozpoczęcia podtrzymującej terapii nerkozastępczej	176
Tabela 12. „Co robić?” i „Czego nie robić?”	193

SPIS RYCIN

Rycina 1. Postępowanie w chorobach sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2: podejście kliniczne i kluczowe zalecenia	117
Rycina 2. Diagnostyka cukrzycy i stanu przedcukrzycowego	124
Rycina 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2	127
Rycina 4. Prosty przewodnik dotyczący docelowych wartości glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami układu sercowo-naczyniowego	133
Rycina 5. Metaanaliza wyników badań oceniających sercowo-naczyniowe efekty leczenia inhibitorami kotransportera glukozy-sodowego 2 u pacjentów z cukrzycą typu 2, z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym lub z dużym ryzykiem jej wystąpienia	134
Rycina 6. Metaanaliza wyników badań oceniających sercowo-naczyniowe efekty leczenia agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (analiza czułości po wykluczeniu ELIXA). Ryzyko poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego i jego składowych	135
Rycina 7. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie obecności choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym/poważnego uszkodzenia narządowego i oceny 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą SCORE2-Diabetes	139
Rycina 8. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego	140
Rycina 9. Badania przesiewowe i diagnostyka nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę	142
Rycina 10. Zalecane docelowe stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości według kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2	145
Rycina 11. Mechanizmy przyczyniające się do zmniejszonej aktywacji płytek krwi i zakrzepicy na podłożu miażdżycowym u pacjentów z cukrzycą	149
Rycina 12. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego u chorych na cukrzycę z ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej lub pomostowaniu aortalno-wieńcowemu bez wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego	152
Rycina 13. Ocena czynników ryzyka związanych ze stylem życia i etapowe zalecenia dotyczące zmiany stylu życia u pacjentów chorych na cukrzycę	156
Rycina 14. Algorytm diagnostyczny niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą	162
Rycina 15. Bezwzględna redukcja ryzyka za pomocą stosowania inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2	

w odniesieniu do ryzyka pacjenta na podstawie odsetka punktów końcowych związanych z niewydolnością serca w grupie placebo w odpowiednich badaniach	168	ARNI	(<i>angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</i>), inhibitor receptora angiotensyny–neprylizyny
Rycina 16. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2	171	ARR	(<i>absolute risk reduction</i>), bezwzględna redukcja ryzyka
Rycina 17. Badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą	173	ASA	(<i>acetylsalicylic acid</i>), kwas acetylosalicylowy
Rycina 18. Postępowanie farmakologiczne w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego lub niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek	178	ASCEND	<i>A Study of Cardiovascular Events in Diabetes</i>
Rycina 19. Bezwzględne korzyści i szkody związane ze stosowaniem inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 u pacjentów z cukrzycą i bez niej	179	ASCVD	(<i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>), choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy
Rycina 20. Badania przesiewowe w kierunku choroby tętnic kończyn dolnych i jej leczenie u pacjentów z cukrzycą	184	ATTACK	<i>Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease</i>
Rycina 21. Model opieki skoncentrowanej na osobie dla pacjentów z cukrzycą i chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej	188	b.p.m.	(<i>beats per minute</i>), uderzeń na minutę

SKRÓTY I AKRONIMY

2hPG	(<i>2 h plasma glucose</i>), glikemia po 2 godz. po obciążeniu glukozą	BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
ABI	(<i>ankle-brachial index</i>), wskaźnik kostka–ramię	BARI 2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i>
ABPM	(<i>ambulatory blood pressure monitoring</i>), ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi	BERSON	<i>Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia</i>
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>	BMI	(<i>body mass index</i>), wskaźnik masy ciała
ACE-I	(<i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>), inhibitor konwertazy angiotensyny	BNP	(<i>B-type natriuretic peptide</i>), peptyd natriuretyczny typu B
ACS	(<i>acute coronary syndrome</i>), ostry zespół wieńcowy	BP	(<i>blood pressure</i>), ciśnienie tętnicze krwi
ADA	(<i>American Diabetes Association</i>), Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne	CABG	(<i>coronary artery bypass graft</i>), pomostowanie aortalno-wieńcowe
ADAPTABLE	<i>Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term</i>	CAC	(<i>coronary artery calcium</i>), zwapnienia tętnic wieńcowych
ADDITION	<i>Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care</i>	CAD	(<i>coronary artery disease</i>), choroba wieńcowa
ADJUNCT ONE	<i>The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes</i>	CANVAS	<i>Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation</i>	CARMELINA	<i>Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i>
AF	(<i>atrial fibrillation</i>), migotanie przedsionków	CAROLINA	<i>Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimperide in Patients With Type 2 Diabetes</i>
ARB	(<i>angiotensin-II receptor blocker</i>), antagonist receptoru angiotensyny II	CCB	(<i>calcium channel blocker</i>), antagonist wapnia
		CCS	(<i>chronic coronary syndrome</i>), przewlekły zespół wieńcowy

CGM	(<i>continuous glucose monitoring</i>), system ciągłego monitorowania glikemii	CRT-P	(<i>cardiac resynchronization therapy-pacemaker</i>), układ resynchronizujący z funkcją stymulatora
CHA ₂ DS ₂ -VASc	(congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years [2 points], diabetes mellitus, stroke or transient ischaemic attack [2 points], vascular disease, Age 65–74 years, sex category [female]), zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar lub przemijający atak niedokrwienny (2 punkty), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (kobiety)	CT	(<i>computed tomography</i>), tomografia komputerowa
		CTA	(<i>computed tomography angiography</i>), angiografia metodą tomografii komputerowej
		CURRENT-OASIS	<i>Clodogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions</i>
CHAP	<i>Chronic Hypertension And Pregnancy</i>	CV	(<i>cardiovascular</i>), sercowo-naczyniowy
		CVD	(<i>cardiovascular disease</i>), choroba układu sercowo-naczyniowego
CHD	(<i>coronary heart disease</i>), choroba wieńcowa	CVOT	(<i>cardiovascular outcomes trial</i>), badanie dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych
CI	(<i>confidence interval</i>), przedział ufności		
CKD	(<i>chronic kidney disease</i>), przewlekła choroba nerek	DAPA-CKD	<i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	(<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>), epidemiologia przewlekłej choroby nerek (równanie do obliczania GFR)	DAPA-HF	<i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure</i>
CKD-MBD	(chronic kidney disease–mineral bone disorder), zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek	DAPT	(<i>dual antiplatelet therapy</i>), podwójna terapia przeciwplateletowa
		DAT	(<i>double antithrombotic therapy</i>), podwójna terapia przeciwkrzepliwa
CLEAR	<i>Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen</i>	DBP	(<i>diastolic blood pressure</i>), rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
CLTI	(<i>chronic limb-threatening ischaemia</i>), przewlekłe niedokrwienie grożące utratą kończyny	DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
COMPASS	<i>Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies</i>	DD	(<i>double diabetes</i>), podwójna cukrzyca
CPG	(European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines Committee), Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej	DECLARE-TIMI 58	<i>Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis In Myocardial Infarction 58</i>
		DELIVER	<i>Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure</i>
CREDENCE	(<i>Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation</i>)	DES	(<i>drug-eluting stent</i>), stent uwalniający lek
CRT	(<i>cardiac resynchronization therapy</i>), terapia resynchronizująca	DEVOTE	<i>A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events</i>
CRT-D	(<i>cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator</i>), układ resynchronizujący z funkcją defibrylatora	DIAL	<i>Diabetes lifetime-perspective prediction</i>

DIGAMI	<i>Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction</i>	ESH	(European Society of Hypertension), Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
DiRECT	<i>Diabetes Remission Clinical Trial</i>	EXAMINE	<i>Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome</i>
DPP-4	(dipeptidyl peptidase-4), dipeptydyllopeptydaza IV		
EACTS	(European Association for Cardio-Thoracic Surgery), Europejskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów	EXSCEL	<i>Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering</i>
EASD	(European Association for the Study of Diabetes), Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Cukrzycą	FIDELIO-DKD	<i>Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease</i>
EDC	<i>Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications</i>	FIGARO-DKD	<i>Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>	FLOW	<i>Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease</i>
eGFR	(estimated glomerular filtration rate), szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej	FOURIER	<i>Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk</i>
EKG	elektrokardiogram	FPG	(fasting plasma glucose), glikemia na czczo
ELIXA	<i>Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome</i>	GDM	(gestational diabetes mellitus), cukrzyca ciążowa
EMMY	<i>Impact of Empagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute Myocardial infarction</i>	GFR	(glomerular filtration rate), wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EMPA-KIDNEY	<i>The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin</i>	GLOBAL-LEADERS	<i>A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation</i>
EMPA-REG OUTCOME 2	<i>Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>	GLP-1 RA	(glucagon-like peptide-1 receptor agonist), agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1
EMPA-RESPONSE-AHF	<i>Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure</i>	GRACE	(Global Registry of Acute Coronary Events), Światowy Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych
EMPEROR-Preserved	<i>EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction</i>	HARMONY	<i>Outcomes Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus</i>
EMPEROR-Reduced	<i>Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>	HAS-BLED	(hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly), nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek/wątroby, udar, przebyte krwawienie lub predyspozycja do krwawień, labilność
EMPULSE	<i>A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure</i>		
EORP	<i>EURObservational Research Programme</i>		
ER	(extended release), przedłużone uwalnianie		
ESC	(European Society of Cardiology), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne		

	INR, osoby starsze (>65 lat), leki/al- kohol	ISTH	(<i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>), Międzynaro- dowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy
HbA1c	(<i>glycated haemoglobin</i>), hemoglo- bina glikowana		
HBPM	(<i>home blood pressure monitoring</i>), domowe pomiary ciśnienia tętni- czego krwi	<i>i.v.</i> J-DOIT3	(<i>intravenous</i>), dożylnie <i>Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases</i>
HDL-C	(<i>high-density lipoprotein-choleste- rol</i>), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości	KDIGO	(<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>) Stowarzyszenie na rzecz poprawy światowych efektów leczenia choroby nerek
HF	(<i>heart failure</i>), niewydolność serca		(<i>kidney replacement therapy</i>), tera- pia nerkozastępcza
HFmrEF	(<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	KRT	
HFpEF	(<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>), niewydolność serca z za- chowaną frakcją wyrzutową	LDL-C	(<i>low-density lipoprotein-choleste- rol</i>), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
HFrEF	(<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z ob- niżoną frakcją wyrzutową	LEAD	(<i>Lower-extremity artery disease</i>), choroba tętnic kończyn dolnych
HMOD	(<i>hypertension-mediated organ damage</i>), uszkodzenie narządów związane z nadciśnieniem tętni- czym	LEADER	<i>Liraglutide Effect and Action in Dia- betes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results</i>
HR	(<i>hazard ratio</i>), współczynnik ryzyka	LIBERATES	<i>Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy</i>
ICD	(<i>implantable cardioverter defibrilla- tor</i>) wszczepialny kardiowerter- -defibrylator	Look AHEAD	<i>Action for Health in Diabetes</i>
IFG	(<i>impaired fasting glucose</i>), niepra- widłowa glikemia na czczo	LV	(<i>left ventricular</i>), lewa komora/ /lewokomorowy
IGT	(<i>impaired glucose tolerance</i>), nie- prawidłowa tolerancja glukozy	LVEF	(<i>left ventricular ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa lewej komory
IHD	(<i>ischemic heart disease</i>), choroba niedokrwienna serca	MACE	(<i>major adverse cardiovascular events</i>), poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
IMPROVE-IT	<i>Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial</i>	MI	(<i>myocardial infarction</i>), zawał mięśnia sercowego
INR	(<i>international normalized ratio</i>) międzynarodowy współczynnik znormalizowany	MRA	(<i>mineralocorticoid receptor an- tagonist</i>), antagonist receptoru mineralokortykosteroidowego
IPD	(<i>individual participant data</i>), indy- widualne dane uczestnika	NNH	(<i>number needed to harm</i>), liczba potrzebna do zaszkodzenia
ISAR-REACT 5	<i>Intracoronary Stenting and Anti- thrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment</i>	NNT	(<i>number needed to treat</i>), liczba potrzebna do wyleczenia
ISCHEMIA	<i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</i>	NO	(<i>nitric oxide</i>), tlenek azotu
ISCHEMIA-CKD	<i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease</i>	NOAC	(<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>), doustny anty- koagulant niebędący antagonistą witaminy K
		NSTE-ACS	(<i>non-ST-elevation acute coronary syndrome</i>), ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST

NT-proBNP	(<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B	PIONEER 6	<i>Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes</i>
NYHA	(<i>New York Heart Association</i>), Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne	PROactive	<i>PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events</i>
OAC	(<i>oral anticoagulant</i>), doustny antykoagulant	QI	(<i>quality indicator</i>), wskaźnik jakości
OARS	(<i>Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing</i>), pytania otwarte, potwierdzanie, refleksyjne słuchanie i podsumowywanie	QTC	(<i>correct QT interval</i>), skorygowany odstęp QT
ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA	<i>Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia</i>	RAS	(<i>renin-angiotensin system</i>), układ renina-angiotensyna
ODYSSEY OUTCOMES	<i>Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab</i>	RCT	(<i>randomized controlled trial</i>), badanie z randomizacją i grupą kontrolną
OGTT	(<i>oral glucose tolerance test</i>), doustny test obciążenia glukozą	REDUCE-IT	<i>Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention</i>
OMT	(<i>optimal medical therapy</i>), optymalne leczenie zachowawcze	REWIND	<i>Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes</i>
OR	(<i>odds ratio</i>), iloraz szans	ROS	(<i>reactive oxygen species</i>), reaktywne formy tlenu
ORIGIN	<i>Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention</i>	RPG	(<i>random plasma glucose</i>), przygodna glikemia
ORION	<i>Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol</i>	RR	(<i>relative risk</i>), ryzyko względne
PA	(<i>physical activity</i>), aktywność fizyczna	SAPT	(<i>single antiplatelet therapy</i>), pojedyncza terapia przeciwplatetkowa
PAD	(<i>peripheral arterial diseases</i>), choroba tętnic obwodowych	SAVOR-TIMI 53	<i>Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53</i>
PARAGON-HF	<i>Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction</i>	SBP	(<i>systolic blood pressure</i>), skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
PCI	(<i>percutaneous coronary intervention</i>), przezskórna interwencja wieńcowa	s.c.	(<i>subcutaneous</i>), podskórnie
PCSK9	(<i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>), proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9	SCD	(<i>sudden cardiac death</i>), nagły zgon sercowy
PEGASUS-TIMI 54	<i>Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin</i>	SCORED	<i>Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Participants With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk</i>
		SCORE2-Diabetes type 2	(<i>type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score</i>), kalkulator SCORE2 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dla pacjentów z cukrzycą typu 2
		SCORE2-OP	(<i>SCORE2-Older Persons</i>), SCORE2 dla pacjentów w podeszłym wieku
		SGLT2	(<i>sodium-glucose co-transporter-2</i>), kotransporter glukozowo-sodowy 2
		SMART	(<i>Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely</i>), Konkretne, Mierzalne, Osiągalne, Realistyczne, Terminowe

SOLOIST-WHF	<i>Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure</i>	VADT	<i>Veterans Affairs Diabetes Trial</i>
STEMI	(<i>ST-elevation myocardial infarction</i>), zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST	VALUE	<i>Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation</i>
STRONG-HF	<i>Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies</i>	VERTIS CV	<i>Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial</i>
SUSTAIN 6	<i>Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes</i>	VKA	(<i>vitamin K antagonist</i>), antagonist witaminy K
T1DM	(<i>type 1 diabetes mellitus</i>), cukrzyca typu 1	WHO	(<i>World Health Organization</i>), Światowa Organizacja Zdrowia
T2DM	(<i>type 2 diabetes mellitus</i>), cukrzyca typu 2	Wifi	(<i>Wound, Ischaemia, foot Infection</i>), rana, niedokrwienie, zakażenie tkanek stopy
TAT	(<i>triple antithrombotic therapy</i>), potrójna terapia przeciwkrzepliwa		
TBI	(<i>toe-brachial index</i>) wskaźnik paluch-ramię		
TcPO ₂	(<i>transcutaneous oxygen pressure</i>), przezskórny pomiar prężności tlenu		
TECOS	<i>Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin</i>		
TG	(<i>triglyceride</i>), triglicerydy		
THEMIS	<i>Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study</i>		
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>		
TOD	(<i>target-organ damage</i>), uszkodzenia narządowe		
TRACK	<i>Treatment of CVD with Low Dose Rivaroxaban in Advanced CKD</i>		
TRL	(<i>triglyceride-rich lipoprotein</i>), lipoproteiny bogate w triglicerydy		
TROPICAL-ACS	<i>Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes</i>		
TSAT	(<i>transferrin saturation</i>), wysycenie transferyny		
TZD	(<i>thiazolidinedione</i>), tiazolidynodion		
UACR	(<i>urine albumin-to-creatinine ratio</i>), wskaźnik albumina-kreatynina w moczu		
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>		

Słowa kluczowe: choroba sercowo-naczyniowa, choroba wieńcowa, choroby aorty i tętnic obwodowych, cukrzyca, czynniki ryzyka, farmakoterapia, wytyczne, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, niewydolność serca, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, opieka zorientowana na pacjenta, prewencja, przewlekła choroba nerek

1. PREAMBUŁA

Niniejsze wytyczne oceniają i podsumowują dostępne dowody, mając na celu wsparcie pracowników służby zdrowia w wyborze najlepszego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego dla konkretnego pacjenta z danym schorzeniem. Wytyczne są przeznaczone do użytku przez pracowników służby zdrowia, a Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) udostępnia je nieodpłatnie.

Wytyczne ESC nie zastępują indywidualnej odpowiedzialności pracowników służby zdrowia za podejmowanie właściwych i trafnych decyzji w celu oceny stanu zdrowia każdego pacjenta, w porozumieniu z tym pacjentem lub gdy jest to właściwe i/lub konieczne z opiekunem pacjenta. Obowiązkiem pracownika służby zdrowia jest również weryfikacja zasad i przepisów mających zastosowanie w każdym kraju dotyczących stosowania leków i wyrobów medycznych w momencie wydawania recepty a także, w stosownych przypadkach, przestrzeganie zasad etycznych wykonywanego zawodu.

Wytyczne ESC reprezentują oficjalne stanowisko ESC w danym temacie i są regularnie aktualizowane. Zasady i politykę ESC opisujące formułowanie i wydawanie wytycznych można znaleźć na stronie internetowej ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Członkowie niniejszej Grupy Roboczej zostali wybrani przez ESC do reprezentowania specjalistów zajmujących się opieką medyczną nad pacjentami z omawianą chorobą. Procedura wyboru miała na celu włączenie członków z całego regionu ESC oraz z odpowiednich zespołów subspecialistycznych ECS. Zwrócono uwagę na różnicowanie i inkluzywność, zwłaszcza w odniesieniu do płci i kraju pochodzenia. Grupa Robocza przeprowadziła krytyczną ocenę metod diagnostycznych i terapeutycznych, w tym ocenę stosunku ryzyka do korzyści. Klasa każdego

zalecenia i poziom wiarygodności danych naukowych na ich poparcie zostały ocenione zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi i opisanymi poniżej skalami. Grupa Robocza postępowała zgodnie z procedurami głosowania ESC, a wszystkie zatwierdzone rekomendacje podlegały głosowaniu i uzyskały co najmniej 75% poparcia wśród członków głosujących.

Eksperti będący członkami paneli tworzących i recenzujących wytyczne dostarczyli formularze deklaracji interesów dla wszystkich powiązań, które mogą być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Oświadczenia te zostały poddane w zgodzie z zasadami weryfikacji deklaracji konfliktu interesów ESC i można je znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>); zostały również opracowane w raporcie opublikowanym w suplemencie do niniejszych wytycznych. Grupa Robocza wsparcie finansowe otrzymała wyłącznie od ESC, bez zaangażowania ze strony przemysłu medycznego.

Komitet ESC ds. wytycznych praktyki klinicznej (CPG, *Clinical Practice Guidelines*) nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych i jest odpowiedzialny za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC przechodzą gruntowny przegląd wykonywany przez Komitet CPG i ekspertów zewnętrznych, w tym członków z całego regionu ESC oraz z odpowiednich zespołów subspecjalistycznych ESC i Krajowych Towarzystw Kardiologicznych. Po odpowiednich zmianach wytyczne są zatwierdzane przez wszystkich ekspertów Grupy Roboczej. Sfinali-

zowany dokument zostaje zatwierdzony Komitet CPG celem opublikowania w „European Heart Journal”. Niniejsze wytyczne zostały opracowane po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz informacji dostępnych w momencie ich tworzenia. Tabele dowodów podsumowujące wyniki badań będących podstawą do opracowania wytycznych zostały załączone do niniejszego dokumentu. ESC przestrzega czytelników niebędących lekarzami o możliwości błędnej interpretacji języka specjalistycznego, jakim napisane są wytyczne i zrzeka się odpowiedzialności w tym zakresie.

W aktualnych wytycznych może być przedstawione stosowanie leków poza wskazaniami, jeśli wystarczający poziom dowodów wskazuje, że można je uznać za medycznie adekwatne dla danego schorzenia. Jednak ostateczne decyzje dotyczące leczenia indywidualnego pacjenta muszą być podjęte przez właściwego pracownika ochrony zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem:

- szczególnej sytuacji pacjenta — ile przepisy krajowe nie stanowią inaczej, stosowanie leków poza wskazaniami powinno być ograniczone do sytuacji, w których leży to w interesie pacjenta w odniesieniu do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności opieki, i tylko po poinformowaniu pacjenta i udzieleniu przez niego zgody;
- przepisów dotyczących sektora ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, zasad regulujących stosowanie leków wydanych przez agencje rządowe oraz zasad etycznych, którym podlegają świadczeniodawcy usług zdrowotnych.

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych

Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

2. WPROWADZENIE

Pacjenci z cukrzycą są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) pod postacią: choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), niewydolności serca (HF, *heart failure*), migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i udaru mózgu, a także chorób aorty i tętnic obwodowych. Ponadto cukrzyca jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*), która sama w sobie jest związana z rozwojem CVD. Połączenie cukrzycy z współistniejącymi chorobami serca i nerek zwiększa ryzyko nie tylko zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*), ale także śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej. Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą mają na celu ukierunkowanie zapobiegania i leczenia różnych postaci CVD u pacjentów z cukrzycą na podstawie danych opublikowanych do końca stycznia 2023 r. W ciągu ostatniej dekady wyniki różnych dużych badań dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVOT, *cardiovascular outcomes trial*) u pacjentów z cukrzycą o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym z nowymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, takimi jak inhibitory kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter-2*) i agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA, *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*), ale także nowymi niesteroidowymi antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*), takimi jak finerenon, znacznie rozszerzyły dostępne możliwości terapeutyczne, prowadząc do stworzenia licznych, opartych na dowodach zaleceń dotyczących postępowania w tej populacji pacjentów.

Obecne wytyczne, w przeciwieństwie do poprzednich wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób sercowo-naczyniowych, koncentrują się tylko na CVD i cukrzycy, a biorąc pod uwagę brak wyraźnych dowodów, pomijają aspekt stanu przedcukrzycowego. Ponadto ta wersja wytycznych zawiera zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, a także prowadzenia badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia CVD u pacjentów z cukrzycą. W przypadku wszystkich innych aspektów postępowania z pacjentami z cukrzycą odwołujemy się do zaleceń stowarzyszeń diabetologicznych, np. Europejskiego Stowarzyszenia ds. Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) lub Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) [1].

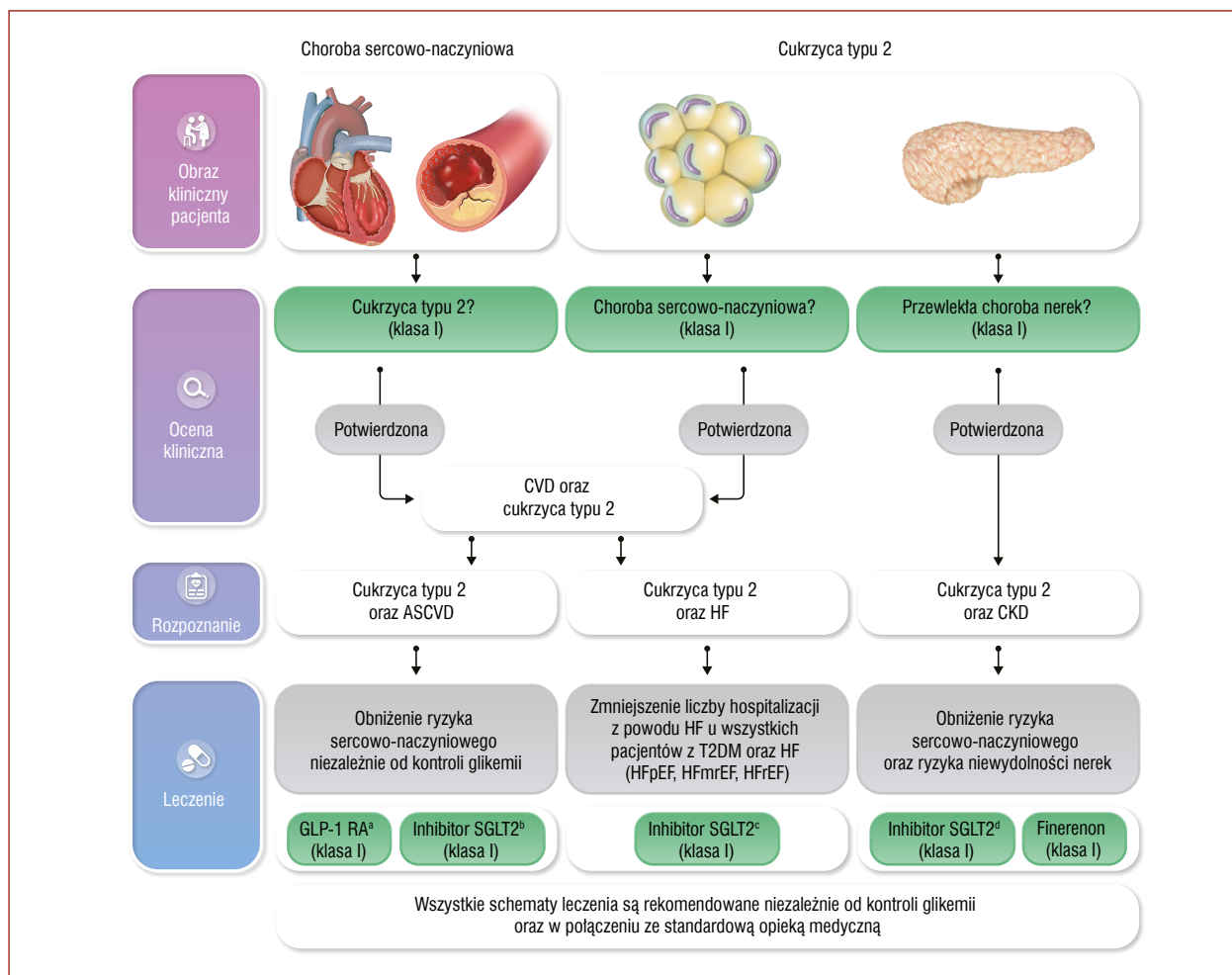
Niniejsze wytyczne zawierają oparte na dowodach zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą i dostarczają wskazówek dotyczących leczenia chorób sercowo-naczyniowych na

podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) u pacjentów z cukrzycą. Aby zindywidualizować strategię leczenia, obecne wytyczne wprowadzają nowatorski, dedykowany cukrzycy typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) kalkulator 10-letniego ryzyka rozwoju CVD (SCORE2-Diabetes) dla pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich uszkodzeń narządowych (TOD, *target-organ damage*). Omawiany kalkulator rozszerza ustalony algorytm przewidywania SCORE2 dla T2DM i dostarcza danych na temat 10-letniego ryzyka śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń spowodowanych CVD (zawał mięśnia sercowego [MI, *myocardial infarction*], udar) w oparciu o indywidualny profil pacjenta. SCORE2-Diabetes służy jako wskazówka do podejmowania decyzji klinicznych u pacjentów z T2DM przy małym, umiarkowanym, dużym lub bardzo dużym ryzyku, ale bez klinicznie jawnej ASCVD lub ciężkich TOD.

Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania nierozpoznanej cukrzycy u pacjentów z CVD, a także podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe i konsekwencje terapeutyczne spowodowane współistnieniem obu chorób, niniejsze wytyczne zalecają systematyczne badania przesiewowe w kierunku cukrzycy u wszystkich pacjentów z CVD. Ponadto wszyscy pacjenci z cukrzycą muszą być oceniani pod kątem ryzyka i obecności CVD i CKD. W oparciu o dowody z dużych CVOT obecne wytyczne dostarczają jasnych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego i nerek. W związku z tym u pacjentów z cukrzycą i ASCVD jest zalecane leczenie GLP-1 RA i/lub inhibitorami SGLT2 w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od kontroli glikemii i oprócz standardowej terapii, np. terapii przeciwplatekowej, przeciwnadciśnieniowej lub obniżającej stężenie lipidów. Prezentowane wytyczne kładą szczególny nacisk na leczenie HF w cukrzycy — obszarze, którego istotność od lat jest niedoceniana. Na podstawie danych z dużych CVOT zaleca się leczenie pacjentów z cukrzycą i przewlekłą HF (niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*]) inhibitorami SGLT2 w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji spowodowanych HF. Wreszcie u pacjentów z cukrzycą i CKD, oprócz standardu opieki, zaleca się leczenie inhibitorami SGLT2 i/lub finerenonem, ponieważ leki te zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko niewydolności nerek (ryc. 1).

Leczenie pacjentów z cukrzycą i CVD wymaga interdyscyplinarnego podejścia, które powinno być prowadzone przez klinicystów reprezentujących różne dyscypliny i dziedziny wiedzy, aby wspierać wspólne podejmowanie decyzji i wdrażać spersonalizowaną strategię leczenia w celu minimalizowania skutków choroby u każdego pacjenta. Ostatecznie naszym wspólnym celem w leczeniu CVD u pacjentów z cukrzycą jest poprawa rokowania i jakości życia.

2.1. Schemat ogólny



Rycina 1. Postępowanie w chorobach sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2: podejście kliniczne i kluczowe zalecenia

^aGLP-1 RA o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych: liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd; ^bInhibitory SGLT2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna

^cEmpagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna w HF_rEF; empagliflozyna, dapagliflozyna w HF_pEF i HF_mEF; ^dKanagliflozyna, empagliflozyna, dapagliflozyna

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CKD, przewlekła choroba nerek; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HF, niewydolność serca; HF_mEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HF_pEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HF_rEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; s.c., podskórną; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2

2.2. Co nowego?

Tabela 3. Nowe zalecenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy — rozdział 4		
U pacjentów z T2DM bez objawowej ASCVD lub ciężkich TOD zaleca się oszacowanie 10-letniego ryzyka CVD za pomocą SCORE2-Diabetes	I	B
Redukcja masy ciała u chorych na cukrzycę — rozdział 5.1.1		
Zaleca się, aby osoby cierpiące na nadwagę lub otyłość dążyły do zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli metabolicznej i ogólnego profilu ryzyka CVD	I	A
U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć stosowanie leków hipoglikemizujących powodujących utratę masy ciała (np. GLP-1 RA) w celu zmniejszenia masy ciała	Ila	B
Operację bariatryczną należy rozważyć u pacjentów dużego i bardzo dużego ryzyka z BMI ≥ 35 kg/m ² (\geq stopień II), gdy powtarzalne i zorganizowane wysiłki polegające na zmianie stylu życia w połączeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała nie skutkują utrzymującą się utratą masy ciała	Ila	B

→

Zwiększanie aktywności fizycznej i wysiłku fizycznego u chorych na cukrzycę — rozdział 5.1.3		
Zaleca się dostosowanie interwencji dotyczących wysiłku fizycznego do chorób współistniejących związanych z T2DM, np. kruchaści, neuropatii lub retinopatii	I	B
Zaleca się wprowadzenie ustrukturyzowanego treningu wysiłkowego u pacjentów z T2DM i rozpoznaną CVD, np. CAD, HFpEF, HFmrEF, HFrEF lub AF w celu poprawy kontroli metabolicznej, wydolności fizycznej i jakości życia oraz ograniczenia występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	B
W celu promowania zachowań związanych ze zwiększeniem aktywności fizycznej należy rozważyć zastosowanie interwencji opartych na teorii behawioralnej, takich jak wyznaczanie celów, ich ponowna ocena, samokontrola i informacja zwrotna	IIa	B
Można rozważyć zastosowanie zakładanych urządzeń do śledzenia aktywności w celu zwiększenia aktywności fizycznej	IIb	B
Zaprzestanie palenia u pacjentów chorych na cukrzycę — rozdział 5.1.4		
Aby zwiększyć skuteczność rzucania palenia, należy rozważyć nikotynową terapię zastępczą, wareniklinę i bupropion, a także poradnictwo indywidualne lub telefoniczne	IIa	B
Docelowe wartości glikemii — rozdział 5.2		
W celu długoterminowego zmniejszenia zaawansowania CAD należy rozważyć ścisłą kontrolę glikemii, najlepiej stosując leki o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy	IIa	B
Zmniejszanie ryzyka choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą poprzez stosowanie leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę — rozdział 5.3		
Zaleca się stosowanie przede wszystkim leków hipoglikemizujących o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy, a następnie leków o udowodnionym profilu bezpieczeństwa względem układu sercowo-naczyniowego, w przeciwieństwie do leków bez udowodnionego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy lub bez potwierzonego profilu bezpieczeństwa względem układu sercowo-naczyniowego	I	C
Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD należy rozważyć metforminę	IIa	C
Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD bez HF można rozważyć zastosowanie pioglitazonu	IIb	B
Cisnienie tętnicze krwi a cukrzyca — rozdział 5.4		
U wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę zaleca się regularne pomiary ciśnienia tętniczego krwi w celu wykrywania i leczenia nadciśnienia tętniczego i aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe	I	A
Lipidy i cukrzyca — rozdział 5.5		
Stosowanie inhibitorów PCSK9 zaleca się u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C, powyżej wartości docelowych pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w skojarzeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nietolerancją statyn	I	A
Jeżeli leczenie oparte na statynach w jakiegokolwiek dawce nie jest tolerowane (nawet po ponownej próbie stosowania), należy rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9 do ezetymibu	IIa	B
Jeżeli leczenie oparte na statynach w jakiegokolwiek dawce nie jest tolerowane (nawet po ponownej próbie stosowania), należy rozważyć ezetymib	IIa	C
U pacjentów z hipertriglicydemią można rozważyć dużą dawkę eikozapentaenu etylu (2 g dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze statyną	IIb	B
Leczenie przeciwkrzepliwie u chorych na cukrzycę — rozdział 5.6		
Klopidogrel w dawce 75 mg raz na dobę po odpowiednim wysyceniu (np. 600 mg lub przez co najmniej 5 dni leczenia podtrzymującego) jest zalecany jako dodatek do ASA przez 6 miesięcy po wszczęciu stentu do naczynia wieńcowego u pacjentów z CCS, niezależnie od typu stentu, chyba że krótszy okres leczenia jest zalecany ze względu na ryzyko lub wystąpienie krwawienia zagrażającego życiu	I	A
U pacjentów z cukrzycą i ACS leczonych DAPT, poddawanych CABG i nie wymagających długotrwałej terapii OAC, zaleca się wznowienie leczenia inhibitorem receptora P2Y12 zaraz po operacji i kontynuowanie go do 12 miesięcy, gdy tylko zostanie to uznane za bezpieczne	I	C
U pacjentów z cukrzycą i CCS lub objawową PAD bez dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć dodanie bardzo małych dawek rywaroksabanu do małych dawek ASA w celu długotrwałego zapobiegania poważnym zdarzeniom naczyniowym	IIa	B
U pacjentów z ACS lub CCS i cukrzycą poddawanych wszczęciu stentu wieńcowego i ze wskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć przedłużenie terapii potrójnej małymi dawkami ASA, klopidogrelu i OAC do 1 miesiąca, jeśli ryzyko zdarzeń zakrzepowych przewyższa ryzyko krwawienia u danego pacjenta	IIa	C
U pacjentów z ACS lub CCS i cukrzycą poddawanych wszczęciu stentu wieńcowego i ze wskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego można rozważyć przedłużenie terapii potrójnej małymi dawkami ASA, klopidogrelu i OAC do 3 miesięcy, jeśli ryzyko zdarzeń zakrzepowych przewyższa ryzyko krwawienia u danego pacjenta	IIb	C
W przypadku stosowania klopidogrelu nie zaleca się stosowania omeprazolu i esomeprazolu w celu zapobiegania powikłaniom ze strony żołądka	III	B



Wieloczynnikowe podejście do chorych na cukrzycę — rozdział 5.7		
Zaleca się wczesną identyfikację i leczenie czynników ryzyka oraz chorób współistniejących	I	A
Zaleca się wielodyscyplinarne podejście behawioralne, które łączy wiedzę i umiejętności różnych opiekunów	I	C
Należy rozważyć stosowanie zasad rozmowy motywacyjnej, aby uzyskać zmiany w zachowaniu	IIa	C
Można rozważyć wykorzystanie telemedycyny w celu poprawy profilu ryzyka	IIb	B
Postępowanie w przewlekłym zespole wieńcowym u chorych na cukrzycę — rozdział 6		
Zaleca się rewaskularyzację mięśnia sercowego w CCS, gdy objawy dławicy utrzymują się pomimo leczenia lekami przeciwdławicowymi lub u pacjentów z udokumentowanym dużym obszarem niedokrwienia (>10% LV)	I	A
U pacjentów ze STEMI bez wstrząsu kardiogenego i z wielonaczyniową CAD zaleca się pełną rewaskularyzację	I	A
Zaleca się pomiar glikemii podczas oceny wstępnej u wszystkich pacjentów z ACS	I	B
Całkowitą rewaskularyzację należy rozważyć u pacjentów z NSTEMI bez wstrząsu kardiogenego i z wielonaczyniową CAD	IIa	C
U pacjentów z ACS i utrzymującą się hiperglikemią należy rozważyć leczenie hipoglikemizujące, jednocześnie starając się unikać epizodów hipoglikemii	IIa	C
Nie zaleca się rutynowej, natychmiastowej rewaskularyzacji zmian typu „non-culprit” (nie dozwolonych) u pacjentów z zawałem serca i chorobą wielonaczyniową objawiającą się wstrząsem kardiogenym	III	B
Niewydolność serca i cukrzyca — rozdział 7		
Ocena niewydolności serca w cukrzycy		
W przypadku podejrzenia HF zaleca się pomiar BNP/NT-proBNP	I	B
U wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę zaleca się systematyczne badanie objawów i/lub oznak HF podczas każdej wizyty klinicznej	I	C
Badania diagnostyczne u wszystkich pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca		
Zalecane jest EKG 12-odprowadzeniowe	I	C
Zalecana jest echokardiografia przezklatkowa	I	C
Zalecane jest wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej	I	C
Zaleca się rutynowe badania krwi w celu wykrycia chorób współistniejących, obejmujących pełną morfologię krwi obwodowej, mocznik, kreatyninę i elektrolity, czynność tarczycy, lipidy i gospodarkę żelazem (ferrytyna i TSAT)	I	C
Zalecane leczenie farmakologiczne u chorych z HFrEF (II–IV klasa NYHA) i cukrzycą		
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u wszystkich pacjentów z HFrEF i T2DM w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Intensywna strategia wczesnego rozpoczęcia leczenia opartego na dowodach (inhibitory SGLT2, ARNI/ACE-I, beta-adrenolityki i MRA), z szybkim zwiększaniem dawek docelowych do zdefiniowanych w badaniach, rozpoczynając przed wypisem ze szpitala i z częstymi wizytami kontrolnymi w ciągu pierwszych 6 tygodni po hospitalizacji z powodu HF, aby zmniejszyć liczbę ponownych hospitalizacji lub śmiertelność	I	B
Inne metody leczenia wskazane u wybranych pacjentów z HFrEF (klasa II–IV NYHA) i cukrzycą		
Stosowanie hydrałazyny i diazotanu izosorbidu należy rozważyć u pacjentów rasy czarnej z cukrzycą i LVEF ≤35% lub LVEF <45% w połączeniu z rozstrzenią LV w III–IV klasie NYHA pomimo leczenia ACE-I (lub ARNI), beta-adrenolitykiem i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF	IIa	B
Stosowanie digoksyny można rozważyć u pacjentów z objawową HFrEF z rytmem zatokowym pomimo leczenia sakubitrylem/walsartanem lub ACE-I, beta-adrenolitykiem i MRA, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji	IIb	B
Leczenie niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą i LVEF >40%		
U pacjentów z T2DM i LVEF >40% (HFmrEF i HFpEF) zaleca się stosowanie empagliflozyny lub dapagliflozyny w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Specjalne uwagi dotyczące leków hipoglikemizujących u pacjentów z T2DM z HF i bez HF		
Zaleca się zmianę leczenia hipoglikemizującego z leków bez udowodnionego wpływu na układ sercowo-naczyniowy lub udowodnionym bezpieczeństwie na leki o udowodnionym wpływie na układ sercowo-naczyniowy	I	C
Migotanie przedsionków i cukrzyca — rozdział 8.1		
U pacjentów z cukrzycą w wieku <65 lat (szczególnie w przypadku obecności innych czynników ryzyka) zaleca się oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF za pomocą pomiaru tętna lub EKG, ponieważ u chorych na cukrzycę jest większa częstość występowania AF w młodszym wieku	I	C
Należy rozważyć systematyczne badania przesiewowe EKG w celu wykrycia AF u pacjentów w wieku ≥75 lat lub u pacjentów z dużym ryzykiem udaru mózgu	IIa	B

→

Przewlekła choroba nerek i cukrzyca — rozdział 9		
Zaleca się intensywne obniżanie stężenia LDL-C za pomocą statyn lub połączenia statyny z ezetymibem	I	A
Inhibitor SGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna lub dapagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z T2DM i CKD z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek	I	A
Stosowanie finerenonu zaleca się jako dodatek do ACE-I lub ARB u pacjentów z T2DM i eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² z UACR ≥ 30 mg/mmol (≥ 300 mg/g) lub eGFR 25–60 ml/min/1,73 m ² i UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) w celu ograniczenia występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek	I	A
U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i ASCVD zaleca się stosowanie małych dawek ASA (75–100 mg raz na dobę)	I	A
U osób z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i stabilną umiarkowaną lub ciężką chorobą wieńcową zaleca się leczenie za pomocą intensywnej terapii farmakologicznej lub początkowej strategii inwazyjnej ze względu na podobną skuteczność	I	B
Można rozważyć poradę specjalisty nefrologa w przypadku leczenia zwiększonego stężenia fosforanów w surowicy, innych objawów CKD-MBD i niedokrwistości spowodowanej chorobą nerek	IIb	C
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ARB i ACE-I	III	B
Choroby aorty i tętnic obwodowych oraz cukrzyca — rozdział 10		
U chorych na cukrzycę z rozpoznaniem tętniakiem aorty zaleca się taką samą diagnostykę i strategię terapeutyczne (farmakologiczne, chirurgiczne lub wewnątrznaczyniowe), jak u pacjentów bez cukrzycy	I	C
Cukrzyca typu 1 i choroby układu krążenia — rozdział 11		
U pacjentów z T1DM zaleca się, aby dostosowanie leku hipoglikemizującego odbywało się zgodnie z zasadami samodzielnego leczenia pacjenta pod nadzorem wielodyscyplinarnego zespołu diabetologicznego	I	C
Zaleca się unikanie epizodów hipoglikemii, zwłaszcza u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową	I	C
Należy rozważyć zastosowanie statyn w celu zmniejszenia stężenia LDL-C u dorosłych w wieku > 40 lat z T1DM bez chorób układu krążenia w wywiadzie, aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych	IIa	B
Należy rozważyć zastosowanie statyn u dorosłych w wieku < 40 lat z T1DM i innymi czynnikami ryzyka CVD lub mikronaczyniowego uszkodzenia narządów lub 10-letnim ryzykiem wystąpienia CVD $\geq 10\%$, aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych	IIa	B
Do oszacowania 10-letniego ryzyka CVD u pacjentów z T1DM można rozważyć zastosowanie szwajcarskiego/szwedzkiego modelu przewidywania ryzyka	IIb	B

*Klasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: ACE-I, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; ARB, antagonist receptorów angiotensyny II; ARNI, inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny; ASA, kwas acetylosalicylowy; ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD, choroba wieńcowa; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CKD-MBD, zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek; CVD, choroby układu krążenia; DAPT, podwójna terapia przeciwplatek; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; EKG, elektrokardiogram; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HF, niewydolność serca; HfmrEF, niewydolność serca z nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową; HfpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HfrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał mięśnia sercowego; MRA, antagonist receptorów mineralokortykoidowego; NSTEMI-ACS, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, *New York Heart Association*; OAC, doustny antykoagulant; PAD, choroba tętnic obwodowych; PCSK9, konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9; SCORE2-Diabetes, kalkulator 10-letniej oceny ryzyka CVD u pacjentów z cukrzycą typu 2; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; STEMI, zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; T1DM, cukrzyca typu 1; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe; TSAT, wysycenie transferyny; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

Tabela 4. Zmienione zalecenia

2019	Klasa ^a	Poziom ^b	2023	Klasa ^a	Poziom ^b
Zmiana diety i żywienia u chorych na cukrzycę — rozdział 5.1.2					
W celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych należy rozważyć dietę śródziemnomorską, bogatą w tłuszcze wielonienasycone i jednonienasycone	IIa	B	W celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie diety śródziemnomorskiej lub roślinnej o wysokiej zawartości tłuszczów nienasyconych	I	A
Zmniejszanie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą poprzez leki hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę — rozdział 5.3					
Empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę zaleca się u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	U pacjentów z T2DM i ASCVD zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących	I	A
			U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD, ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$ można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	C

Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zaleca się u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	I	A	U pacjentów z T2DM i ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących	I	A
			U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD, ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$ można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	C
Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych na cukrzycę — rozdział 5.6					
W przypadku stosowania aspiryny w małych dawkach należy rozważyć zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, aby zapobiec krwawieniom z przewodu pokarmowego	IIa	A	W przypadku jednoczesnego stosowania >1 leku przeciwzakrzepowego zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego	I	A
			W przypadku stosowania pojedynczego leku przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego należy rozważyć zastosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego, biorąc pod uwagę ryzyko krwawień u konkretnego pacjenta	IIa	A
Wieloczynnikowe podejście do postępowania z czynnikami ryzyka u chorych na cukrzycę — rozdział 5.7					
U pacjentów z cukrzycą i chorobami sercowo-naczyniowymi należy rozważyć wieloczynnikowe podejście do leczenia cukrzycy z uwzględnieniem celów terapeutycznych	IIa	B	Zaleca się wieloczynnikowe podejście do leczenia T2DM z uwzględnieniem celów leczenia	I	B
Niewydolność serca i cukrzyca — rozdział 7					
GLP-1 RA (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd, dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i ich stosowanie może być rozważane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF	IIb	A	GLP-1 RA (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd ER, dulaglutyd, efpeglenatyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i należy je rozważyć w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z T2DM z ryzykiem HF lub z HF	IIa	A
U pacjentów z zaawansowaną, skurczową HFrEF można rozważyć stosowanie insuliny	IIb	C	Insuliny bazowe (glargine i degludec) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i należy je rozważyć w leczeniu hipoglikemizującym u chorych na T2DM z ryzykiem HF lub z HF	IIa	B
Migotanie przedsionków i cukrzyca — rozdział 8.1					
U pacjentów w wieku >65 lat chorych na cukrzycę należy rozważyć badanie przesiewowe w kierunku AF metodą palpacji tętna i potwierdzić je badaniem EKG w przypadku podejrzenia AF, ponieważ AF u pacjentów z cukrzycą zwiększa chorobowość i śmiertelność	IIa	C	U pacjentów w wieku ≥ 65 lat zaleca się oportunistyczne badanie przesiewowe w kierunku AF poprzez badanie tętna lub wykonanie EKG	I	B
Przewlekła choroba nerek i cukrzyca — rozdział 9					
Leczenie liraglutydem i semaglutydem GLP-1 RA wiąże się z mniejszym ryzykiem punktów końcowych związanych z chorobą nerek i należy je rozważyć w leczeniu cukrzycy, jeśli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73 m ²	IIa	B	W celu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się stosowanie GLP-1 RA przy eGFR >15 ml/min/1,73 m ² ze względu na małe ryzyko hipoglikemii oraz korzystny wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię	I	A

*Klasa zaleceń; ^aPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: AF, migotanie przedsionków; ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroby układu krążenia; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; EKG, elektrokardiogram; ER, przedłużone uwalnianie; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe

Tabela 5. Zmienione koncepcje w wytycznych ESC 2023**Zwrócenie uwagi w wytycznych na profilaktykę i leczenie chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę**

Aktualne wytyczne nie obejmują już aspektu stanu przedcukrzycowego

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy

W przypadku pacjentów bez ASCVD lub ciężkiego uszkodzenia narządów wprowadza się nową skalę oceny ryzyka specyficzną dla T2DM (SCORE2-Diabetes)

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego w T2DM są obecnie definiowane na podstawie obecności ASCVD lub ciężkiego uszkodzenia narządu lub 10-letniego ryzyka CVD przy użyciu SCORE2-Diabetes

Zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą za pomocą leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę

W oparciu o różne metaanalizy, w tym dane z badań CVOT z inhibitorami SGLT2 i GLP-1 RA, aktualne wytyczne podają osobne zalecenia dla pacjentów z ASCVD/ciężkim uszkodzeniem narządów i bez nich

Szczególną uwagę zwraca się na aspekt udowodnionego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy i/lub bezpieczeństwo stosowania leków hipoglikemizujących

Niewydolność serca i cukrzyca

Przedstawiono szczegółowe zalecenia dotyczące badań przesiewowych i diagnostyki HF u chorych na cukrzycę

W oparciu o dane z badań dotyczących efektów leczenia obejmujących pacjentów z HF (HF_{rEF}, HF_{mrEF}, HF_{pEF}) z cukrzycą i bez cukrzycy aktualne wytyczne zawierają zalecenia dotyczące leczenia HF u pacjentów z cukrzycą w całym spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory

Podano szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u chorych z HF i cukrzycą

Arytmie i cukrzyca

Biorąc pod uwagę, że u chorych na cukrzycę częstość występowania AF jest większa w młodszy wieku, wprowadzono koncepcję oportunistycznych badań przesiewowych w kierunku AF za pomocą pomiaru tętna lub badania EKG u pacjentów z cukrzycą w wieku <65 lat (szczególnie gdy współistnieją inne czynniki ryzyka)

Przewlekła choroba nerek i cukrzyca

Specjalna sekcja poświęcona postępowaniu z ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą, opisująca aspekty badań przesiewowych (w tym regularne badania przesiewowe za pomocą oceny eGFR i UACR) i leczenia

Skróty: AF, migotanie przedsionków; ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; CKD, przewlekła choroba nerek; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroby układu krążenia; CVOT, badania dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; EKG, elektrokardiogram; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HF, niewydolność serca; HF_{rEF}, niewydolność serca z nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową; HF_{mrEF}, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HF_{pEF}, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; SCORE2-Diabetes, kalkulator 10-letniej oceny ryzyka CVD dla pacjentów z cukrzycą typu 2; SGLT2, kotransporter glukozowo-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

3. DIAGNOSTYKA CUKRZYCY

W 2021 r. na rozpowszechnioną chorobę metaboliczną, jaką jest cukrzyca, chorowało 537 milionów osób na całym świecie (10,5% populacji), a oczekuje się, że do 2045 r. liczba ta wzrośnie do 783 milionów przypadków (12,2% populacji) [2].

Cukrzycę podejrzewa się przy obecności określonych objawów, m.in. wielomoczu, polydypsji, zmęczenia, niewyraźnego widzenia, utraty masy ciała, słabego gojenia się ran i nawracających infekcji. Jednakże schorzenie to może przebiegać bezobjawowo i dlatego pozostaje nierozpoznane u ponad 40% dorosłych na całym świecie (od 24% do 75% w zależności od regionu) [3]. Nieprawidłowy metabolizm glukozy został podzielony na dwie biochemicznie zdefiniowane kategorie kliniczne: cukrzycę i stan przedcukrzycowy (omówione poniżej).

3.1. Laboratoryjne kryteria rozpoznawania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego

Do rozpoznawania cukrzycy wykorzystuje się kilka testów biochemicznych, w tym glikemię na czczo, glikemię po 2 godzinach po obciążeniu glukozą (podczas testu obciążenia glukozą), glikemię przygodną i hemoglobinę glikowaną (HbA1c, *glycated haemoglobin*) [4–7].

3.1.1. Stężenie glukozy na czczo

Poziom glikemii na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) pozwala rozpoznać cukrzycę, chociaż zwykle zaleca się wykonanie badania dwukrotnie w celu postawienia rozpoznania, jeśli nie występują objawy hiperglikemii. U pacjentów z typowymi objawami wystarczy wykonać badanie jednokrotnie. Należy zaznaczyć, że pozostawanie na czczo rozumiane jest jako brak spożycia kalorii przez co najmniej 8 godzin.

Pomimo iż międzynarodowe wytyczne są spójne co do wartości granicznej dla postawienia rozpoznania cukrzycy, zdania na temat kryteriów rozpoznawania stanu przedcukrzycowego są podzielone. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) definiuje stan przedcukrzycowy jako poziom glikemii na czczo wynoszący 6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl) przy poziomie <6,1 mmol/l (<110 mg/dl) uznawanym za prawidłowy [5]. Jednakże ADA kieruje się bardziej rygorystycznymi kryteriami, przy czym stężenie glukozy 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) mieści się w zakresie stanu przedcukrzycowego i tylko pacjenci z glikemią <5,6 mmol/l (<100 mg/dl) są sklasyfikowani jako posiadający prawidłowy metabolizm glukozy [7, 8].

3.1.2. Doustny test obciążenia glukozą i glikemia przygodna

Po doustnym obciążeniu 75 g glukozy stężenie glukozy po 2 godzinach $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) pozwala roz-

poznać cukrzycę. Glikemia po 2 godzinach na poziomie 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) wskazuje na upośledzenie tolerancji glukozy, co skutkuje rozpoznaniem stanu przedcukrzycowego u danej osoby. Jednakże doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) nie jest wykonywany rutynowo, ponieważ jest czasochłonny i niedogodny, dlatego zwykle zarezerwowany jest do stosowania w niejednoznacznych przypadkach. Warto zauważyć, że OGTT należy wykonywać w stanie spoczynku, ponieważ aktywność fizyczna podczas testu może zaburzyć jego wyniki.

Glikemia przygodna $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) również pozwala na rozpoznanie cukrzycy w przypadku występowania objawów. W przypadku braku objawów do rozpoznania cukrzycy wymagane jest stwierdzenie poziomu glikemii przygodnej $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) dwukrotnie. Sugeruje się, że glikemia po 1 godzinie podczas OGTT $\geq 8,6$ mmol/l (≥ 155 mg/dl) jest lepszym czynnikiem predykcijnym cukrzycy niż glikemia po 2 godzinach podczas OGTT $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) i jest związana z występowaniem powikłań naczyniowych oraz śmiertelnością [9]. Zanim jednak ta nowa metoda zostanie powszechnie przyjęta, wymagana jest jej dalsza weryfikacja.

3.1.3. Hemoglobina glikowana

Na podstawie wysokiej jakości badań epidemiologicznych zasugerowano, że HbA1c może być stosowana w diagnostyce cukrzycy, co zostało następnie zawarte w międzynarodowych wytycznych [10]. Warto zaznaczyć, że badania epidemiologiczne opierały się na populacji dorosłych, chociaż HbA1c stosuje się jako test diagnostyczny również u młodszych osób [11]. Do zalet oznaczania HbA1c należą łatwość pomiaru, ograniczona zmienność osobnicza oraz wygoda wykonywania badania w dowolnym momencie, bez konieczności pozostawiania na czczo lub niedogodności związanych z wykonywaniem OGTT.

Jednakże oznaczenie HbA1c nie jest wystarczająco dokładne w określonych grupach pacjentów, u których z jakiegokolwiek powodu związek między HbA1c a poziomem glukozy ulega zmianie (suplement dostępny *online*, tabela S1) [12, 13]. Ponadto w przypadkach krótszego czasu trwania cukrzycy, takich jak wczesna cukrzyca typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) lub ostre uszkodzenie trzustki, oznaczenie stężenia HbA1c może prowadzić do fałszywie ujemnych wyników. Kolejnym praktycznym utrudnieniem jest brak dostępności testów w niektórych częściach świata ze względu na ograniczenia finansowe.

W wytycznych spójnie stwierdza się, że stężenie HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$) pozwala na rozpoznanie cukrzycy, podczas gdy w diagnostyce stanu przedcukrzycowego wykorzystuje się dwie różne wartości odcięcia. Kryteria WHO definiują stan przedcukrzycowy jako HbA1c w zakresie 42–47 mmol/mol (6,0–6,4%), natomiast ADA zaleca szerszy zakres 39–47 mmol/mol (5,7–6,4%) [5, 7]. Warto zauważyć,

Tabela 6. Biochemiczne kryteria rozpoznawania cukrzycy i stanu przedcukrzycowego według Światowej Organizacji Zdrowia i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Marker glikemiczny	Kryteria WHO (2011, 2019) [5, 6]	Kryteria ADA (2021) [7]
	Cukrzyca	
FPG	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)	
s2hPG (OGTT)	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	
HbA1c	$\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol)	
RPG	$\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl)	
Stan przedcukrzycowy		
FPG	6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl)	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)
2hPG (OGTT)	7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl)	
HbA1c	6,0%–6,4% (42–47 mmol/mol)	5,7%–6,4% (39–47 mmol/mol)

Skróty: 2hPG, glikemia po 2 godzinach test obciążenia glukozą; ADA, Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne; FPG, glikemia na czczo; HbA1c, hemoglobina glikowana; OGTT, doustny test obciążenia glukozą; RPG, przygodna glikemia; WHO, Światowa Organizacja Zdrowia

że jednoczesne stwierdzenie stężenia HbA1c i glukozy na czczo w zakresie wartości wskazujących na cukrzycę pozwala na rozpoznanie cukrzycy, a drugie oznaczenie nie jest wymagane, nawet jeśli dana osoba nie ma objawów. Jeżeli jednak te wyniki są rozbieżne, należy powtórzyć badanie, które wykazało wartość w zakresie wskazującym na cukrzycę lub najlepiej wykonać OGTT, co pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce cukrzycy w niejasnych przypadkach. Kryteria stosowane w diagnostyce cukrzycy i stanu przedcukrzycowego podsumowano w tabeli 6. Należy zaznaczyć, że dane z 73 badań przeprowadzonych na 294 998 osobach bez rozpoznanej cukrzycy sugerują, że HbA1c jest tak samo dobre, lub lepsze, w przewidywaniu ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie glukozy na czczo, glikemia przygodna lub po obciążeniu glukozą [14].

Schemat rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na rycinie 2.

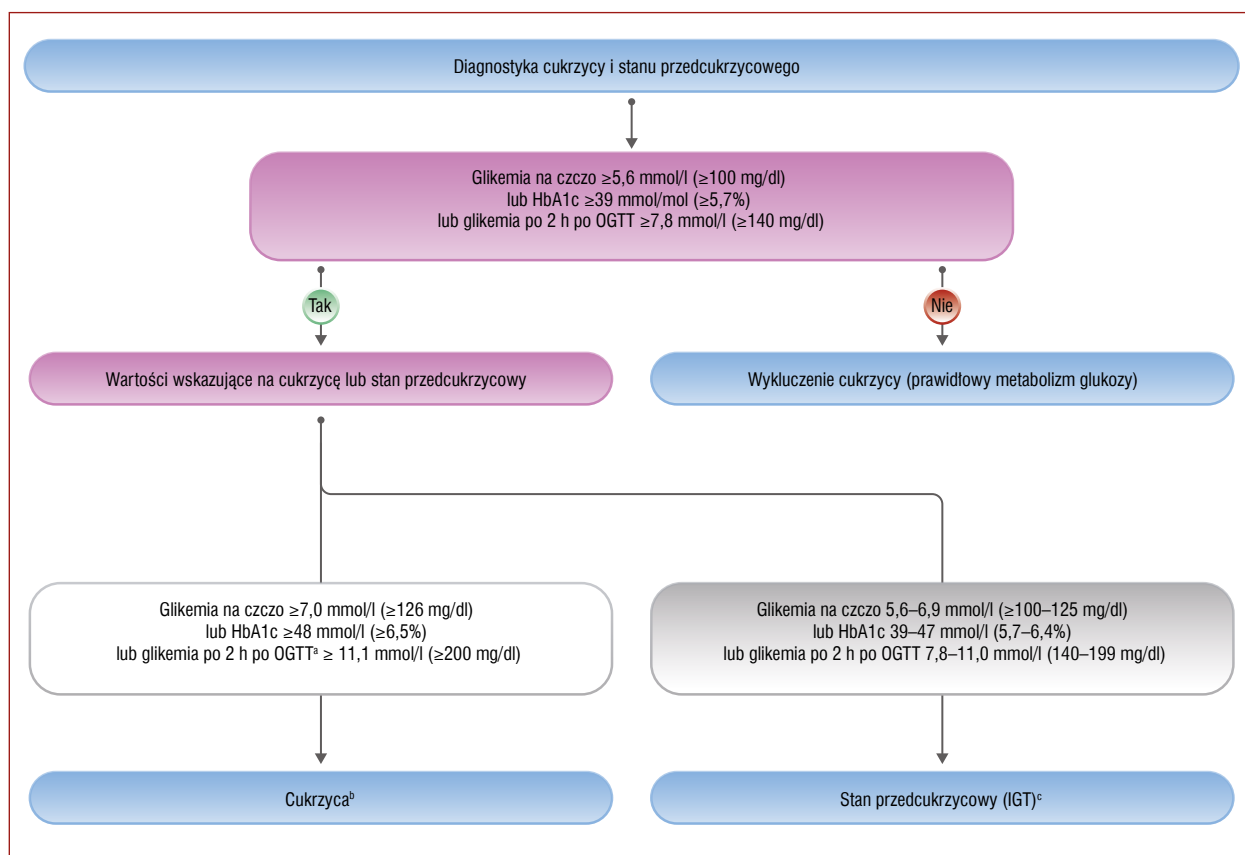
3.2. Klasyfikacja cukrzycy

Po stwierdzeniu nieprawidłowego metabolizmu glukozy kolejnym krokiem jest określenie rodzaju cukrzycy, aby rozpocząć odpowiednie leczenie (suplement dostępny *online*, tabela S2).

3.2.1. Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 występuje u 5–10% chorych na cukrzycę i jest wtórna do zniszczenia komórek β trzustki przez proces autoimmunologiczny, z następczym niedoborem insuliny. Najnowsze wytyczne dotyczące diagnozowania T1DM zostały opublikowane [13].

W skrócie, u osób w wieku < 35 lat z cukrzycą należy podejrzewać T1DM, chociaż choroba ta może wystąpić w każdym wieku. Krótka historia objawów osmotycznych, którym towarzyszyła utrata masy ciała i podwyższony



Rycina 2. Diagnostyka cukrzycy i stanu przedcukrzycowego

^aWyklucz hiperglikemię stresową (często objawiającą się podwyższonym stężeniem glukozy i prawidłową wartością HbA1c); ^bW przypadku wystąpienia objawów wystarczy jedno badanie; w przypadku braku objawów do postawienia rozpoznania wymagane są nieprawidłowe wartości uzyskane w dwóch oznaczeniach; ^cW tym schemacie do rozpoznania stanu przedcukrzycowego stosuje się kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Skróty: HbA1c, hemoglobina glikowana; IGT, nieprawidłowa tolerancja glukozy; OGTT, doustny test obciążenia glukozą

poziom glukozy u młodszej osoby, silnie sugeruje T1DM. Badanie na obecność przeciwciał pomaga potwierdzić rozpoznanie, chociaż może dać wynik negatywny u 5–10% osób chorych na T1DM, podczas gdy stężenie peptydu C pomaga ocenić endogenną produkcję insuliny w niejasnych przypadkach (suplement dostępny *online*, tabela S2).

Funkcja komórek β trzustki może częściowo powrócić do normy po rozpoznaniu T1DM, i może to trwać kilka lat, co często określane jest „miesiącem miodowym”. Jeżeli jednak stan ten utrzymuje się dłużej niż 5 lat, należy rozważyć rozpoznanie alternatywnego typu cukrzycy [15]. Istotne jest współwystępowanie T1DM i insulinooporności, które można określić jako podwójna cukrzyca (DD, *double diabetes*). Zwiększa ono ryzyko występowania powikłań naczyniowych, choć dokładna definicja DD nie została jeszcze ustalona [16].

3.2.2. Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą przyczyną cukrzycy (90% pacjentów z cukrzycą) i jest zwykle spowodowana insulinoopornością w połączeniu ze „względny” niedoborem

insuliny, co skutkuje podwyższonym stężeniem glukozy. Osoby chore na T2DM mogą nie prezentować objawów i są czasami diagnozowane po wystąpieniu powikłań sercowo-naczyniowych (suplement dostępny *online*, tabela S2). Dlatego obowiązkowe jest przeprowadzanie badań przesiewowych pod kątem występowania cukrzycy u wszystkich pacjentów z CVD.

3.2.3. Cukrzyca monogenowa

Obejmuje wiele mutacji, które powodują niewłaściwy metabolizm glukozy. Pełne opracowanie można znaleźć w innych materiałach [17]. Pokrótkie, cukrzycę monogenową należy podejrzewać w przypadku występowania istotnego wywiadu rodzinnego w kierunku nieprawidłowego metabolizmu glukozy o dziedziczeniu autosomalnym dominującym (tj. kolejne pokolenia chorych na cukrzycę w młodym wieku) [17].

U pacjentów, u których cukrzycę rozpoznano przed 6. miesiącem życia, oraz u pacjentów niepasujących do profili T1DM lub T2DM należy podejrzewać cukrzycę monogenową.

3.2.4. Cukrzyca wtórna i hiperglikemia stresowa

Cukrzyca może wystąpić wtórnie do różnych schorzeń i terapii (suplement dostępny *online*, tabela S2). Hiperglikemia stresowa jest częsta u pacjentów hospitalizowanych i może wystąpić u osób z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) lub HF [18]. Hiperglikemia stresowa bez cukrzycy jest związana z występowaniem niekorzystnych zdarzeń w szpitalu i należy ją podejrzewać u osób z podwyższonym stężeniem glukozy podczas przyjęcia i niepodwyższoną HbA1c [19]. Takie osoby najlepiej zbadać za pomocą OGTT kilka tygodni po wypisaniu ze szpitala, aby wykluczyć cukrzycę lub nieprawidłową tolerancję glukozy. Wyniki niektórych badań sugerują wykonanie OGTT przed wypisaniem ze szpitala, ale brakuje mocnych danych potwierdzających to podejście [20, 21].

3.2.5. Cukrzyca ciężarnych

Cukrzycę ciążową (GDM, *gestational diabetes mellitus*) definiuje się jako cukrzycę rozpoznaną w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, która nie była jawna przed ciążą [7]. Chociaż nadal nie ma ogólnowiatowego konsensusu co do najlepszej strategii diagnostycznej, w wielu krajach preferowanym badaniem jest „jednoetapowy” OGTT z obciążeniem 75 g glukozy, zalecany również przez WHO [22]. U kobiet z GDM wymagane jest powtórne badanie w okresie połogu, aby wykluczyć utrzymujący się nieprawidłowy metabolizm glukozy. Kobiety chore na GDM będą przez całe życie wymagać corocznych badań przesiewowych w kierunku cukrzycy z powodu dużego ryzyka zachorowania na cukrzycę [23–25]. Dowody sugerują również, że u kobiet, u których w przeszłości występowała GDM, występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia chorób sercowo-naczyniowych, nawet przy prawidłowym stężeniu glukozy po porodzie. Biorąc pod uwagę, że GDM jest istotnym prekursorem przyszłych powikłań kardiometabolicznych, kobiety z cukrzycą ciążową w wywiadzie powinny być regularnie badane nie tylko pod kątem cukrzycy, ale także funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego [26–29].

3.2.6. Dalsza klasyfikacja podgrup cukrzycy typu 2

Dalsze informacje dotyczące dalszej klasyfikacji T2DM na podgrupy znajdują się w suplemencie dostępnym *online*, rozdział 1.1.1.

3.3. Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy

Kryteria przeprowadzania diagnostyki cukrzycy różnią się znacznie w zależności od regionu, a kompleksowy, globalny program badań przesiewowych nie został jeszcze opracowany. Powszechnie uważa się jednak, że osoby z grup dużego ryzyka (osoby cierpiące na nadwagę lub otyłość bądź posiadające markery insulinooporności, takie jak rogowacenie ciemne lub stłuszczenie wątroby) powinny być regularnie badane, zwłaszcza po 45. roku życia. ADA stworzyło stosunkowo prosty 7-punktowy system oceny oparty na: wieku, płci, wadze, aktywności fizycznej (PA, *physical activity*), historii GDM, obecności nadciśnienia

Tabela zaleceń 1. Zalecenia dotyczące diagnostyki cukrzycy

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy są zalecane u wszystkich pacjentów z CVD ^c z wykorzystaniem oznaczenia glikemii na czczo i/lub HbA1c [5–7, 36, 37, 39]	I	A
Zaleca się prowadzenie diagnostyki cukrzycy opartej na oznaczeniu HbA1c i/lub stężeniu glikemii na czczo lub na OGTT w przypadkach wątpliwych ^d [5–8, 10, 11]	I	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cChoroby układu sercowo-naczyniowego obejmują: choroby układu krążenia związane z miażdżycą, migotanie przedsionków i niewydolność serca; ^dHiperglikemię stresową należy podejrzewać w przypadku wysokiego stężenia glukozy i prawidłowej wartości HbA1c (szczegóły w tekście)

Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; HbA1c, hemoglobina glikowana; OGTT, doustny test obciążenia glukozą

tętniczego i wywiadzie rodzinnym w kierunku cukrzycy. Zaleca się, aby osoby, które uzyskały ≥ 5 punktów, poddały się badaniom przesiewowym w kierunku cukrzycy [7].

Częstość występowania cukrzycy jest wyższa wśród pacjentów z chorobami układu krążenia — u 23%–37% pacjentów z ACS i 10%–47% pacjentów z HF rozpoznano cukrzycę. Skutkuje to gorszym rokowaniem w porównaniu z osobami z prawidłowym metabolizmem glukozy [30–33]. Dlatego osoby z ASCVD i/lub HF i/lub AF, szczególnie te przyjęte do szpitala w trybie ostrym, powinny być diagnozowane w kierunku cukrzycy. U osób z podejrzeniem hiperglikemii stresowej (podwyższony poziom glukozy podczas przyjęcia z prawidłową wartością HbA1c) należy wykonać po wypisaniu ze szpitala badanie metabolizmu glukozy, najlepiej OGTT, aby wykluczyć utrzymujące się nieprawidłowości.

Chociaż OGTT był wcześniej zalecany w diagnostyce cukrzycy u osób z CVD, względy praktyczne i niska powtarzalność testu ograniczyły jego powszechne zastosowanie [34, 35]. Co ważne, dowody wskazują, że HbA1c czy glikemia na czczo są silniejszymi czynnikami predykcijnymi powikłań naczyniowych niż 2-godzinny OGTT, i dlatego najlepiej zastosować te proste środki do ogólnych badań przesiewowych, szczególnie biorąc pod uwagę ich wysoką powtarzalność [35–38].

4. OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

U osób chorych na T2DM ryzyko rozwoju w ciągu życia CVD, w tym pod postacią CAD, udaru, HF i AF, a także choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial diseases*) jest od dwóch do czterech razy wyższe [40, 41]. Ponadto wielu pacjentów z CVD ma nierozpoznaną T2DM. Biorąc pod uwagę, że cukrzyca i choroby układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w młodszym wieku, mają duży wpływ na rokowanie, niezwykle ważne jest przeprowadzanie badań przesiewowych u pacjentów z CVD pod kątem występowania cukrzycy oraz ewaluacja ryzyka sercowo-naczyniowego u osób chorych na cukrzycę, a także

ocenie występowania u nich chorób układu krążenia i nerek [42].

4.1. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2

Oceniając ryzyko sercowo-naczyniowe u osób chorych na T2DM, ważne jest uwzględnienie wywiadu chorobowego i rodzinnego, objawów, odchyleń w badaniu przedmiotowym, wyników badań laboratoryjnych i innych testów diagnostycznych oraz obecności ASCVD lub ciężkich TOD. Nie ma wystarczająco mocnych dowodów, aby sugerować, że ocena nasilenia zwapnień w tętnicach wieńcowych (CAC, *coronary artery calcium*) lub grubości błony wewnętrznej i błony środkowej pomaga w przeklasyfikowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z T2DM. Ciężkie TOD definiuje się jako:

- szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii lub
- eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurię (stosunek albuminy do kreatyniny w moczu [UACR, *urine albumin-to-creatinine ratio*] 30–300 mg/g; stopień A2) lub
- białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3) lub
- obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach (np. mikroalbuminuria (stadium A2) plus retinopatia plus neuropatia; patrz rozdział 9.1 dotyczący badań przesiewowych w kierunku CKD) [43–45].

4.1.1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2

Osoby chore na T2DM należy podzielić na różne grupy ryzyka CV w oparciu o następujące kryteria (tab. 7):

4.1.2. SCORE2-Diabetes: szacowanie 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów w wieku ≥40 lat z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD zaleca się oszacowanie 10-letniego ryzyka CVD przy użyciu algorytmu SCORE2-Diabetes (ryc. 3). U tych pacjentów czynniki ryzyka ASCVD należy oceniać indywidualnie. W Wytycznych ESC 2021 dotyczących profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej zostały zaproponowane modele ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicon MR Controlled Evaluation*, Działanie w cukrzycy i chorobach naczyniowych: kontrolowana ocena Preterax i Diamicon MR) lub DIAL (*Diabetes lifetime-perspective prediction*, Przewidywanie perspektyw życiowych w cukrzycy) służące do szacowania ryzyka CVD u pacjentów chorych na cukrzycę [46–48]. Modele te mają jednak pewne ograniczenia w stosowaniu w Europie, ponieważ nie biorą pod uwagę istotnych różnic w ryzyku w poszczególnych krajach, co oznacza, że w takich okolicznościach ich wykorzystanie może prowadzić do błędnego oszacowania ryzyka. Co więcej, modele te zostały opracowane na podstawie wąskiego

Tabela 7. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 2

Bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	Pacjenci z T2DM z: klinicznie potwierdzonym ASCVD lub ciężkimi TOD lub 10-letnim ryzykiem CVD ≥20% w punktacji SCORE2-Diabetes
Duże ryzyko sercowo-naczyniowe	Pacjenci z T2DM niespełniający kryteriów bardzo dużego ryzyka oraz: 10-letnim ryzykiem CVD od 10% do <20% w punktacji SCORE2-Diabetes
Umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	Pacjenci z T2DM niespełniający kryteriów bardzo dużego ryzyka oraz: 10-letnim ryzykiem CVD od 5% do <10% w punktacji SCORE2-Diabetes
Małe ryzyko sercowo-naczyniowe	Pacjenci z T2DM niespełniający kryteriów bardzo dużego ryzyka oraz: 10-letnim ryzykiem CVD <5% w punktacji SCORE2-Diabetes

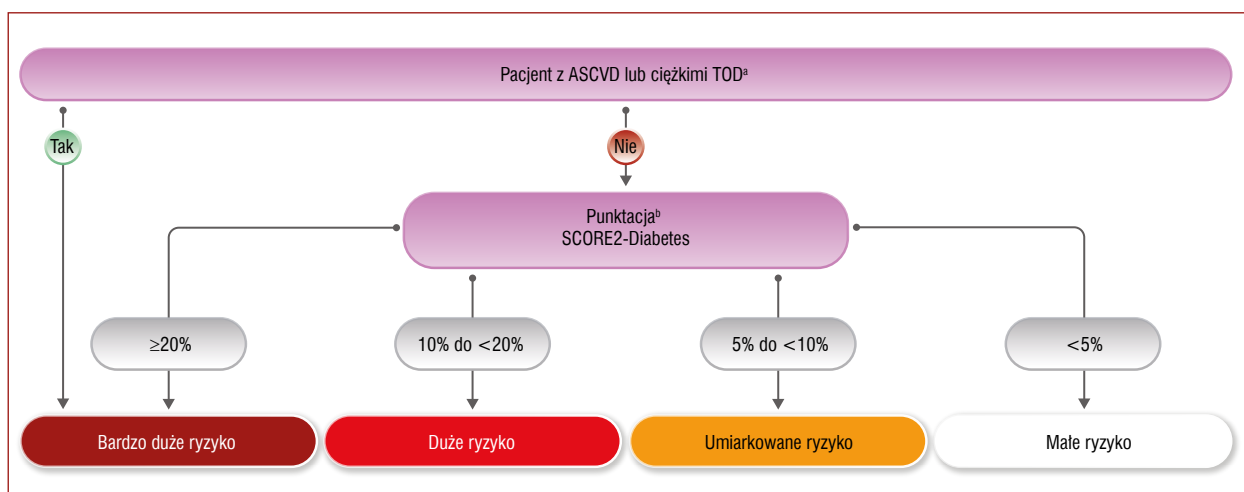
Ciężkie TOD definiuje się jako eGFR <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stopień A2); lub białkomocz (UACR >300 mg/g; stopień A3); lub obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach (np. mikroalbuminuria [stadium A2] plus retinopatia plus neuropatia) [43–45]

Skróty: ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; CVD, choroby układu krążenia; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; SCORE2-Diabetes, kalkulator 10-letniej oceny ryzyka CVD u pacjentów z cukrzycą typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

zbioru badań i nie były systematycznie „kalibrowane” (tj. dostosowywane statystycznie) do współczesnych wskaźników CVD, co oznacza, że nie są one idealnymi metodami do stosowania we współczesnych populacjach europejskich. Aby rozwiązać te ograniczenia, aktualne wytyczne zalecają stosowanie modelu SCORE2-Diabetes, który stanowi rozszerzenie regionalnie skalibrowanego europejskiego 10-letniego modelu ryzyka SCORE2 i został skonstruowany w celu umożliwienia stosowania go u osób chorych na T2DM w wieku 40–69 lat bez ASCVD lub ciężkich TOD do oceny 10-letniego ryzyka wystąpienia śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych (MI, udar) [49].

SCORE2-Diabetes integruje informacje na temat konwencjonalnych czynników ryzyka CVD (tj. wieku, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia tętniczego krwi [SBP, *systolic blood pressure*] oraz stężenia cholesterolu całkowitego i lipoprotein o dużej gęstości [HDL, *high-density lipoprotein-cholesterol*]) z informacjami specyficznymi dla cukrzycy (np. wiekiem w chwili rozpoznania cukrzycy, HbA1c i eGFR) [50]. Model ten jest skalibrowany dla czterech grup krajów (małe, umiarkowane, duże i bardzo duże ryzyko CVD) przy użyciu podobnej metodologii co algorytm SCORE2 i SCORE2-OP (*SCORE2-Older Persons*, SCORE2 dla pacjentów w podeszłym wieku) (suplement dostępny online, rozdz. 2, tabela S3) [49, 51].

Aplikacja ESC do obliczania ryzyka CVD obejmuje funkcję SCORE2-Diabetes, która ułatwia szacowanie ryzyka i komunikację między pracownikami służby zdrowia



Rycina 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2

^aCiężkie TOD zdefiniowane jako eGFR <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stopień A2); lub białkomocz (UACR >300 mg/g; stopień A3) lub obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach [np. mikroalbuminuria (stadium A2) plus retinopatia plus neuropatia] [43–45]; ^bSugerowane progi (10-letniego ryzyka CVD) nie są ostateczne, mają raczej na celu skłonienie do wspólnych rozmów z pacjentami dotyczących intensywności leczenia i przeprowadzania dodatkowych interwencji

Kalkulator SCORE2-Diabetes odnosi się do pacjentów w wieku ≥40 lat

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; TOD, uszkodzenia narządowe; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

i pacjentami z T2DM (suplement dostępny *online*, tabele S4–S6).

Dodatkowe skale oceny ryzyka, które mają na celu oszacowanie ryzyka w ciągu całego życia u chorych na cukrzycę (takie jak model DIAL2 [DIAbetes Lifetime], który jest skalibrowany dla różnych krajów europejskich), mogą być również wykorzystywane do wspomagania podejmowania decyzji terapeutycznych [52]. Jednakże szacowanie ryzyka w całym okresie życia powinno być dostosowywane w miarę pojawiania się w przyszłości nowych metod.

Progi dla różnych kategorii ryzyka przedstawiono w tabeli 7 i na rycinie 3. Ogólnie rzecz biorąc, żaden próg ryzyka nie ma uniwersalnego zastosowania, a progi ryzyka sugerowane w niniejszych wytycznych do stosowania w SCORE2-Diabetes powinny być wykorzystywane, aby pomóc klinicyście i pacjentom we wspólnych rozmowach dotyczących podejmowania decyzji na temat intensywności leczenia i dodatkowych interwencji mających na celu zapobieganie ASCVD (takich jak terapie hipolipemizujące [rozdział 5.5] lub inhibitory SGLT2 i/lub GLP-1 RA [rozdział 5.3]). Jednakże progi 10-letniego ryzyka mają wyłącznie charakter orientacyjny, a pozostałe aspekty sytuacji danego pacjenta mogą wpływać na decyzję o leczeniu lub nieleczeniu niezależnie od tych progów.

Tabela zaleceń 2. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2

Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się badanie przesiewowe pacjentów chorych na cukrzycę pod kątem obecności ciężkich TOD ^c [43, 44]	I	A
U chorych na cukrzycę zaleca się ocenę historii choroby i obecność objawów sugerujących ASCVD [53–55]	I	B
U pacjentów z T2DM bez objawowej ASCVD lub ciężkich TOD ^c zaleca się ocenę 10-letniego ryzyka CVD za pomocą SCORE2-Diabetes ^d [50]	I	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cCiężkie TOD definiuje się jako eGFR <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stopień A2); lub białkomocz (UACR >300 mg/g; stopień A3); lub obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach (np. mikroalbuminuria (stadium A2) plus retinopatia plus neuropatia); ^dSCORE2-Diabetes odnosi się do pacjentów w wieku ≥40 lat. U pacjentów z T2DM bez ASCVD i/lub ciężkich TOD w wieku <40 lat czynniki ryzyka ASCVD należy oceniać indywidualnie

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; SCORE2-Diabetes, kalkulator 10-letniej oceny ryzyka CVD u pacjentów z cukrzycą typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

5. ZMNIEJSZENIE RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW CHORYCH NA CUKRZYCĘ: CELE I METODY LECZENIA

5.1. Styl życia i cukrzyca

Jako podstawowy środek zapobiegania i leczenia T2DM zaleca się zmianę stylu życia [48]. Poradnictwo powinno być realizowane w oparciu o podejście wieloczynnikowe, z komunikacją zorientowaną na pacjenta, dostosowaną do stanu zdrowia i wiedzy zdrowotnej pacjenta (rozdział 5.7). W T2DM, jak stwierdzono w badaniu Look AHEAD ([Action for Health in Diabetes, Działanie na rzecz zdrowia w cukrzycy]; 5145 pacjentów z T2DM, 59% kobiet, średni wiek 58 lat, średni wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 36 kg/m²), interwencje dotyczące stylu życia realizowane poprzez poradnictwo żywieniowe, zastępowanie posiłków i ćwiczenia fizyczne powodowały redukcję masy ciała średnio o 8,6%, co wiązało się ze znacznym zmniejszeniem HbA1c i ciśnienia tętniczego krwi (BP, *blood pressure*) [56]. Wpływ na kontrolę masy ciała i czynników ryzyka zmniejszył się po 5 latach u osób słabo przestrzegających programu zmiany stylu życia [56]. Po 10 latach występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, śmiertelny udar i hospitalizację z powodu dławicy piersiowej) nie różniło się względem chorych otrzymujących standardową opiekę [56]. Jednakże występowanie powikłań mikro-naczyniowych (tj. CKD) uległo znacznemu zmniejszeniu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,69; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,55–0,87; $P = 0,002$) pod wpływem interwencji dotyczących stylu życia, co związane jest z poprawą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [57]. Dodatkowe analizy 16,7 roku po rozpoczęciu badania (po 9,6 roku po interwencji, a następnie obserwacji) wykazały, że u uczestników, którzy stracili $\geq 10\%$ masy ciała po 1 roku od interwencji, ryzyko zgonu zmalało o 21% (HR 0,79; 95% CI, 0,67–0,94; $P = 0,007$) [58]. Zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej było istotnie związane z mniejszym ryzykiem rozwoju HF z obniżoną frakcją wyrzutową (HF_{REF}, *heart failure with reduced ejection fraction*) i HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HF_{pEF}, *heart failure with preserved ejection fraction*), natomiast zmniejszenie obwodu talii było jedynie istotnie związane z mniejszym ryzykiem rozwoju HF_{pEF} [59]. Ponadto wyjściowa sprawność krążeniowo-oddechowa wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas obserwacji trwającej 9,2 roku [60].

W badaniu klinicznym DiRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*) — otwartym badaniu z randomizacją u pacjentów z T2DM — wyznaczono działania celem stworzenia programu kontroli masy ciała obejmującego ćwiczenia (grupa interwencyjna) albo planu opieki zgodnie z najlepszą praktyką według wytycznych (grupa kontrolna). Po 12 miesiącach prawie połowa uczestników grupy interwencyjnej osiągnęła remisję do stanu bez cukrzycy

i nie przyjmowała leków obniżających stężenie glukozy [61]. Interwencja polegająca na ćwiczeniach fizycznych w domu pacjentów z CAD i T2DM (badanie ARTEMIS; fińskie badanie z randomizacją i grupą kontrolną [RCT, *randomized controlled trial*]; $n = 127$; 2-letni kontrolowany trening fizyczny w domu vs. zwykła opieka) nie przyniosła jednak znaczącej poprawy w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pomimo znacznej poprawy wydolności wysiłkowej ($P = 0,030$) [62].

5.1.1. Redukcja masy ciała

U pacjentów z otyłością i T2DM zmniejszenie masy ciała jest jednym z kamieni milowych w leczeniu [63]. Utrata masy ciała $>5\%$ prowadzi do poprawy glikemii, stężenia lipidów i BP u dorosłych z nadwagą i otyłością chorych na T2DM [64, 65]. Efekty te można osiągnąć, poprawiając bilans energetyczny i/lub wprowadzając leki stosowane w leczeniu otyłości. Stosowanie zarówno orlistatu, naltreksonu/bupropionu jak i fenterminy/topiramatu powoduje osiągnięcie $>5\%$ utraty masy ciała po 52 tygodniach w porównaniu z placebo [66]. Jednakże leki hipoglikemizujące, takie jak GLP-1 RA, podwójny agonista tyrzepatid i inhibitory SGLT2, również znacząco zmniejszają masę ciała [67, 68]. Dodatkowo, dołączenie aktywności fizycznej do stosowania GLP-1 RA (liraglutyd) miało większy wpływ na redukcję masy ciała i jej utrzymanie [69]. Porównując wpływ na redukcję masy ciała pomiędzy GLP-1 RA i inhibitorami SGLT2, ten pierwszy wydaje się osiągać lepszy efekt. Biorąc pod uwagę dodatkowy korzystny wpływ GLP-1 RA i inhibitorów SGLT2 na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w T2DM (rozdział 5.3), preparaty te powinny być preferowanymi lekami hipoglikemizującym u pacjentów z nadwagą i otyłością z CVD i T2DM, jako że dotychczas nie wykazano, aby leki stosowane w leczeniu otyłości zmniejszały liczbę zdarzeń CV [70–72].

Jeżeli kontrola masy ciała za pomocą zmiany stylu życia i farmakoterapii nie jest skuteczna, u pacjentów z T2DM i BMI ≥ 35 kg/m² (\geq stopień II; klasyfikacja WHO) należy rozważyć operację bariatryczną, aby uzyskać długoterminową redukcję masy ciała, obniżyć stężenie glukozy we krwi i zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Dane badania Swedish Obesity Subjects (SOS) wykazały po 24 latach obserwacji, że przebycie operacji bariatrycznej wiązało się z wydłużeniem oczekiwanej długości życia w porównaniu z interwencją opartą na samej zmianie stylu życia i intensywnej farmakoterapii [73, 74]. Odpowiedni HR wynosił 0,70 (95% CI, 0,57–0,85) dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i 0,77 (95% CI, 0,61–0,96) dla zgonów z powodu nowotworu [75, 76]. Dowody te objęły również pacjentów z chorobami układu krążenia i otyłością, ponieważ duże badanie kliniczno-kontrolne ($n = 2638$) ujawniło, że chirurgia bariatryczna była również związana z mniejszą częstością występowania m.in. poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) u tych pacjentów [77]. Mimo

Tabela zaleceń 3. Zalecenia dotyczące redukcji masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby osoby cierpiące na nadwagę lub otyłość dążyły do zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli metabolicznej i ogólnego profilu ryzyka CVD [56, 79]	I	A
U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć zastosowanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na masę ciała (np. GLP-1 RA) w celu jej zmniejszenia [67]	IIa	B
Operację bariatryczną należy rozważyć u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka z BMI ≥ 35 kg/m ² (≥stopień II ^c), gdy powtarzalne i zorganizowane wysiłki polegające na zmianie stylu życia w połączeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała nie skutkują utrzymującą się redukcją masy ciała [73–77]	IIa	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cKlasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia

Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1

to, należy również wziąć pod uwagę potencjalne zdarzenia niepożądane po operacji bariatrycznej [78].

5.1.2. Zmiana diety lub sposobu odżywiania

Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci z T2DM powinni przestrzegać zaleceń żywieniowych redukujących masę ciała oraz poprawiających jej kontrolę i skutki metaboliczne [48]. Kontrolę glikemii, stężenia lipidów i ciśnienia tętniczego krwi poprawia dieta śródziemnomorska [80, 81]. Jeśli dietę tę uzupełni się oliwą z oliwek lub orzechami, jak w badaniu bez randomizacji PREDIMED (*PREvencion con Dieta MEDiterranea*), u osób z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (49% T2DM) uzyskuje się zmniejszenie ryzyka ASCVD o 28%–31% [82]. Najnowsze dane z badania CORDIOPREV (*Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention*) potwierdziły korzyści płynące ze stosowania diety śródziemnomorskiej, pokazując, że mężczyźni z rozpoznaną chorobą wieńcową po 7 latach obserwacji odnieśli większe korzyści z diety śródziemnomorskiej niż z interwencji opartej na diecie niskotłuszczowej. Przejście z diety opartej na produktach odzwierzęcych na roślinną może również zmniejszyć ryzyko ASCVD [83–85].

Dane z badań dotyczących suplementacji kwasami tłuszczowymi n–3 nie wspierają rekomendowania suplementacji kwasów tłuszczowych n–3 w celu wtórnego zapobiegania CVD w T2DM [86, 87]. Należy unikać spożywania cukru, napojów bezalkoholowych słodzonych cukrem i soków owocowych [88, 89]. Co więcej, spożycie alkoholu powinno zasadniczo być umiarkowane, ponieważ każda jego ilość jednoznacznie zwiększa BP i BMI [90–92]. Dieta wysokobiałkowa (30% białka, 40% węglowodanów i 30% tłuszczu) wydaje się skuteczniejsza od diety zawierającej standardową ilość białka (15% białka, 55% węglowodanów i 30% tłuszczu) u osób z nadwagą lub otyłością (średnia waga $107,8 \pm 20,8$ kg) z HF. Obie diety w równym stopniu prowadziły do zmniejszenia masy ciała (odpowiednio 3,6 vs. 2,9 kg) i obwodu talii (odpowiednio 1,9 vs. 1,3 cm), ale dieta wysokobiałkowa skutkowała większą redukcją czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, np. HbA1c, cholesterolu, triglicerydów i ciśnienia tętniczego krwi [93].

Osoby z CVD i T2DM zachęca się do ograniczenia spożycia sodu, ponieważ może to prowadzić do obniżenia

Tabela zaleceń 4. Zalecenia dotyczące żywienia chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie diety śródziemnomorskiej lub roślinnej o wysokiej zawartości tłuszczów nienasyconych [82, 85]	I	A

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

skurczowego ciśnienia tętniczego krwi średnio o 5,8 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem i 1,9 mm Hg u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem [94, 95]. Z wyników jednej metaanalizy wynika, że zarówno u osób z nadciśnieniem, jak i prawidłowym ciśnieniem zmniejszenie spożycia soli o 2,5 g/dzień powodowało względną redukcję zdarzeń związanych z ASCVD o 20% [95]. Ponadto wykazano, że substytucja solą o obniżonej zawartości sodu i zwiększonej zawartości potasu zmniejsza ryzyko udaru, CVD i zgonu ze wszystkich przyczyn u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [96].

5.1.3. Zwiększenie aktywności fizycznej i ćwiczeń

Regularna, umiarkowana do intensywnej aktywność fizyczna (PA, *physical activity*) ma korzystny wpływ na kontrolę metaboliczną i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w T2DM [97–100]. Programy oparte na interwencji zmniejszają HbA1c o 0,6% u pacjentów z T2DM, przy czym najkorzystniejsze efekty daje połączenie ćwiczeń wytrzymałościowych i oporowych [101]. Co więcej, w porównaniu z niską całkowitą PA, wysoka całkowita PA jest związana z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także zmniejszeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny: HR 0,60 [95% CI, 0,49–0,73], porównanie wysokiej i niskiej całkowitej PA) [97].

Ustrukturyzowaną interwencję wysiłkową zaleca się także u pacjentów z T2DM i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (np. CAD, AF, HFpEF; niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową [HFmrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*]; HFrEF) [102–104].

Tabela zaleceń 5. Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej/ćwiczeń dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej

Zalecenie	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się jakiegokolwiek zwiększenie aktywności fizycznej (np. 10 minut codziennego chodzenia) u wszystkich pacjentów z T2DM z CVD lub bez niej. Optymalna jest cotygodniowa aktywność w formie ćwiczeń wytrzymałościowych o umiarkowanej intensywności trwająca 150 minut lub o wysokiej intensywności trwająca 75 minut [97, 98]	I	A
Zaleca się dostosowanie interwencji wysiłkowych do chorób współistniejących związanych z T2DM, np. kruchości, neuropatii lub retinopatii [108, 115]	I	B
Zaleca się wprowadzenie ustrukturyzowanych ćwiczeń treningowych u pacjentów z T2DM i rozpoznaną CVD, np. CAD, HFpEF, HFmrEF, HFrEF lub AF w celu poprawy kontroli metabolicznej, wydolności wysiłkowej i jakości życia oraz ograniczenia występowania zdarzeń CV [108, 115, 116]	I	B
Oprócz ćwiczeń wytrzymałościowych zaleca się wykonywanie ćwiczeń oporowych przynajmniej dwa razy w tygodniu [115, 117]	I	B
W celu promowania zachowań związanych z aktywnością fizyczną należy rozważyć zastosowanie interwencji opartych na teorii behawioralnej, takich jak wyznaczanie celów, ich ponowna ocena, samokontrola i informacja zwrotna [112, 113]	Ila	B
Należy rozważyć wykonanie maksymalnej tolerowanej próby wysiłkowej u pacjentów z T2DM i rozpoznaną CVD przed rozpoczęciem ustrukturyzowanego programu ćwiczeń	Ila	C
Można rozważyć zastosowanie przenośnych urządzeń do śledzenia aktywności w celu zwiększenia aktywności fizycznej [114]	Ilb	B

*Klasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CAD, choroba wieńcowa; CVD, choroby układu krążenia; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; T2DM, cukrzyca typu 2

Interwałowy trening wytrzymałościowy o większej intensywności (np. marsz interwałowy o zmiennej intensywności od umiarkowanej do wysokiej) zapewnia lepsze efekty w zakresie masy ciała, obwodu talii i kontroli poziomu glukozy w porównaniu z ciągłym chodzeniem o umiarkowanej intensywności [105]. Przed rozpoczęciem ustrukturyzowanego programu ćwiczeń u pacjentów z T2DM i rozpoznaną CVD należy rozważyć wykonanie maksymalnej tolerowanej próby wysiłkowej w celu oceny chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto ocena progów tlenowego i beztlenowego za pomocą spiroergometrii jest szczególnie przydatna w celu zapewnienia indywidualnych zaleceń dotyczących ćwiczeń wytrzymałościowych, w tym intensywności ćwiczeń [106–108]. Optymalną intensywność określa się na podstawie maksymalnego (szczytowego) wysiłku danej osoby podczas spiroergometrii, np. procentowej sprawności krążeniowo-oddechowej (% szczytowego zużycia tlenu), procentowego maksymalnego (szczytowego) tętna (% HR_{max}) lub intensywności wysiłku ocenianej według skali Borga [107–109]. Zaleca się dostosowanie programu ćwiczeń do chorób współistniejących związanych z T2DM, np. CAD, HF, AF, cukrzycowej neuropatii obwodowej lub retinopatii, a także wieku i wykładników kruchości [104, 107, 108]. Zaleca się wykonywanie ćwiczeń oporowych co najmniej dwa razy w tygodniu (intensywność 60%–80% maksymalnego tolerowanego obciążenia podczas pojedynczego powtórzenia dla danej osoby). Dla starszych lub wyniszczonych osób dorosłych zaleca się rzadsze wykonywanie ćwiczeń o mniejszej intensywności, szczególnie podczas fazy początkowej trwającej 3–6 tygodni [106].

Interwencje opierają się na zachęcaniu do zwiększania dowolnej aktywności fizycznej, ponieważ wykazano, że nawet niewielkie zmiany dają pozytywne rezultaty. Wykonywanie nawet 1000 dodatkowych kroków dziennie jest korzystne i może stanowić dobry punkt wyjścia dla wielu pacjentów [98, 100]. Ponadto zaleca się stopniowe zwiększanie poziomu aktywności. Ustrukturyzowane ćwiczenia powinny być dodatkowo wprowadzane na początku lub po pierwszych sukcesach w zwiększaniu aktywności. Pacjenci powinni wykonywać ≥ 2 sesji tygodniowo ćwiczeń wytrzymałościowych i/lub ćwiczeń oporowych. Skumulowana PA w seriach nawet <10 min wiąże się z korzystnymi wynikami, m.in. z obniżeniem śmiertelności [110, 111].

Wykazano, że do interwencji zwiększających poziom PA lub zmniejszających siedzący tryb życia należą interwencje oparte na teoriach behawioralnych, takie jak wyznaczanie celów, ponowna ocena celów, samokontrola i informacja zwrotna [112, 113]. Korzystanie z przenośnych urządzeń do śledzenia aktywności (np. smartfonów) może pomóc w zwiększeniu aktywności fizycznej. Najważniejsze jest zachęcanie pacjentów do wykonywania aktywności fizycznej w formie, w której ludzie będą mogli czerpać z niej przyjemność i/lub włączyć ją do swoich codziennych zajęć, ponieważ takie działania są bardziej wykonalne i trwalsze.

5.1.4. Zaprzestanie palenia tytoniu

Zaprzestanie palenia jest kluczową interwencją związaną ze stylem życia u pacjentów z T2DM z chorobami sercowo-naczyniowymi lub bez nich, a dowody wskazują, że powoduje to redukcję śmiertelności o 36% u pacjentów z CVD [118–120]. Jeśli porady, zachęcanie i motywacja

Tabela zaleceń 6. Zalecenia dotyczące zaprzestania palenia u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, zaleca się rzucenie palenia [118–120]	I	A
Aby zwiększyć skuteczność rzucania palenia, należy rozważyć nikotynową terapię zastępczą, wareniklinę i bupropion, a także poradnictwo indywidualne lub telefoniczne [121]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

okażą się niewystarczające, należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii, w tym nikotynowej terapii zastępczej (gumy do żucia, przezskórne plastry nikotynowe, aerozole do nosa, inhalatory, tabletki podjęzykowe), a następnie bupropionu [121]. U pacjentów z ASCVD skuteczność interwencji zwiększają: wareniklina, bupropion, poradnictwo telefoniczne i indywidualne [122]. Papierosy elektroniczne (e-papierosy) uznano za potencjalną pomoc w rzuceniu palenia i przejście od palenia do abstynencji, ale jeśli niezbędne jest ich stosowanie, powinno być ono ograniczone w czasie. Wspólne stanowisko dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania nie zostało jeszcze ustalone [123, 124]. Ogólnie rzecz biorąc, programy rzucania palenia mają małą skuteczność w ocenie po 12 miesiącach, niemniej jednak interwencje prowadzące do zaprzestania palenia należy podejmować regularnie, aby skutecznie doprowadzić do abstynencji [125].

Ocena składowych czynników ryzyka dotyczących stylu życia i etapowe zalecenia dotyczące stylu życia u pacjentów z chorobami układu krążenia i cukrzycą omówiono bardziej szczegółowo w rozdziale 5.7.

5.2. Docelowe wartości glikemii

5.2.1. Rola hemoglobiny glikowanej

Zmniejszenie stężenia HbA1c zmniejsza występowanie powikłań mikronaczyniowych, szczególnie po osiągnięciu poziomu bliskiego normalnemu (HbA1c <7%, <53 mmol/mol), ale wpływ na choroby dużych naczyń jest bardziej złożony [126–129]. Badania DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*, Badanie kontroli i powikłań cukrzycy) w T1DM i UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, Badanie prospektywne dot. cukrzycy w UK) w nowo rozpoznanej T2DM wykazały, że zmniejszenie stężenia HbA1c długookresowo zmniejsza występowanie zdarzeń makronaczyniowych bez znaczącego efektu w średnim okresie obserwacji 6,5–10,0 lat [130–132]. Inne badania, takie jak ADVANCE, ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, Działania mające na celu kontrolę ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy) i VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*, Badanie dot. cukrzycy Veteran Affairs), obejmujące kohorty pacjentów z T2DM i większym ryzykiem, podobnie nie wykazały wpływu intensywnej kontroli glikemii na krótko- i średniookresowe ryzyko zdarzeń makronaczyniowych (w ciągu 3,5–5,6 roku). Wyniki metaanalizy badań UKPDS, ADVANCE, ACCORD

i VADT, w których wzięło udział 27 049 uczestników, wykazały, że obniżenie HbA1c zmniejsza występowanie MACE na skutek zmniejszenia ryzyka zawału serca (bez wpływu na ryzyko HF i udaru mózgu) i zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych (w nerkach i siatkówce, ale nie wpływa na występowanie neuropatii) [133, 134].

Co ciekawe, w badaniu ACCORD, w którym u 35% uczestników wystąpiło wcześniej zdarzenie sercowo-naczyniowe, wykazano zwiększoną śmiertelność (HR 1,22; 95% CI, 1,01–1,46; $P = 0,04$) w grupie intensywnej kontroli glikemii (HbA1c 6,5%, 48 mmol/mol) w porównaniu z grupą kontrolną [129]. Ponadto badania obserwacyjne wykazały korelację w kształcie litery U między stężeniem HbA1c a efektami klinicznymi, co sugeruje, że niższa wartość HbA1c nie zawsze jest bardziej korzystna [135, 136].

5.2.2. Dodatkowe docelowe wartości glikemii

Hipoglikemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń naczyniowych, co wyjaśnia niedawny konsensus zalecający ekspozycję na hipoglikemię na poziomie <1% (tj. <15 min/dobę) u osób z dużym ryzykiem CV [137, 138]. Związek przyczynowy między hipoglikemią a niekorzystnymi wynikami nie zawsze jest jasny, ponieważ niskie wartości glikemii mogą być oznaką złego stanu zdrowia [139, 140].

Istnieją przesłanki, iż oprócz hipoglikemii potencjalnym czynnikiem ryzyka naczyniowego może być zmienność glikemii, jednak badania na ten temat są ograniczone i uzasadnione jest ich dalsze prowadzenie w tym obszarze.

Sugeruje się, że glikemia poposiłkowa może być niezależnym predyktorem występowania chorób sercowo-naczyniowych, nawet u osób bez cukrzycy w wywiadzie [141]. Jednakże modyfikowanie poposiłkowego poziomu glikemii nie miało wpływu na wyniki leczenia i dlatego zagadnienie to pozostaje nierozstrzygnięte.

5.2.3. Kontrola glikemii po zdarzeniach naczyniowych

Hiperglikemia po przebyciu ACS wiąże się z gorszym rokowaniem [144]. Badanie DIGAMI 1 (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*, Wlew insuliny i glukozy przy cukrzycy w ostrym MI) wykazało zmniejszenie śmiertelności związane z intensywną kontrolą glikemii po ACS, lecz badanie DIGAMI 2, które miało mniejszą moc statystyczną, nie potwierdziło tych wyników [145, 146]. Niespodziewanie w DIGAMI2 wykazano ilo-

Tabela zaleceń 7. Zalecenia dotyczące docelowych wartości glikemii u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się ścisłą kontrolę glikemii (HbA1c <7%) w celu ograniczenia powikłań mikronaczyniowych [126–128, 133]	I	A
Zaleca się unikanie hipoglikemii, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [134–137, 147]	I	B
Zaleca się indywidualizację docelowych wartości HbA1c w zależności od chorób współistniejących, czasu trwania cukrzycy i przewidywanej długości życia [134, 137]	I	C
W celu długoterminowego zmniejszenia ryzyka CAD należy rozważyć ścisłą kontrolę glikemii, najlepiej stosując leki o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy ^c [129–132]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cInhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) lub GLP-1 RA (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd)

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CVD, choroby układu krążenia; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana; s.c., podskórnie; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2

ściowy wzrost śmiertelności w ramieniu interwencyjnym, zwłaszcza wśród pacjentów leczonych insuliną, co wskazuje na niekorzystny wpływ hipoglikemii w tej populacji [147]. Z tego powodu konieczne są badania glikemii na dużą skalę z zastosowaniem systemów ciągłego monitorowania glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) w celu oceny stężenia glukozy i ustalenia, czy optymalizacja glikemii u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i cukrzycą poprawia rokowanie.

Podsumowując, kontrola glikemii u osób chorych na cukrzycę z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym to złożony problem, a aktualne dowody wskazują na potrzebę wzięcia pod uwagę wielu wykładników glikemii, w tym personalizacji docelowych wartości HbA1c, minimalizowania narażenia na hipoglikemię i ograniczania zmienności poziomu glukozy. **Rycina 4** przedstawia proste wskazówki dotyczące kontroli glikemii u pacjentów z T2DM i CVD.

5.3. Zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym za pomocą leków hipoglikemizujących w cukrzycy

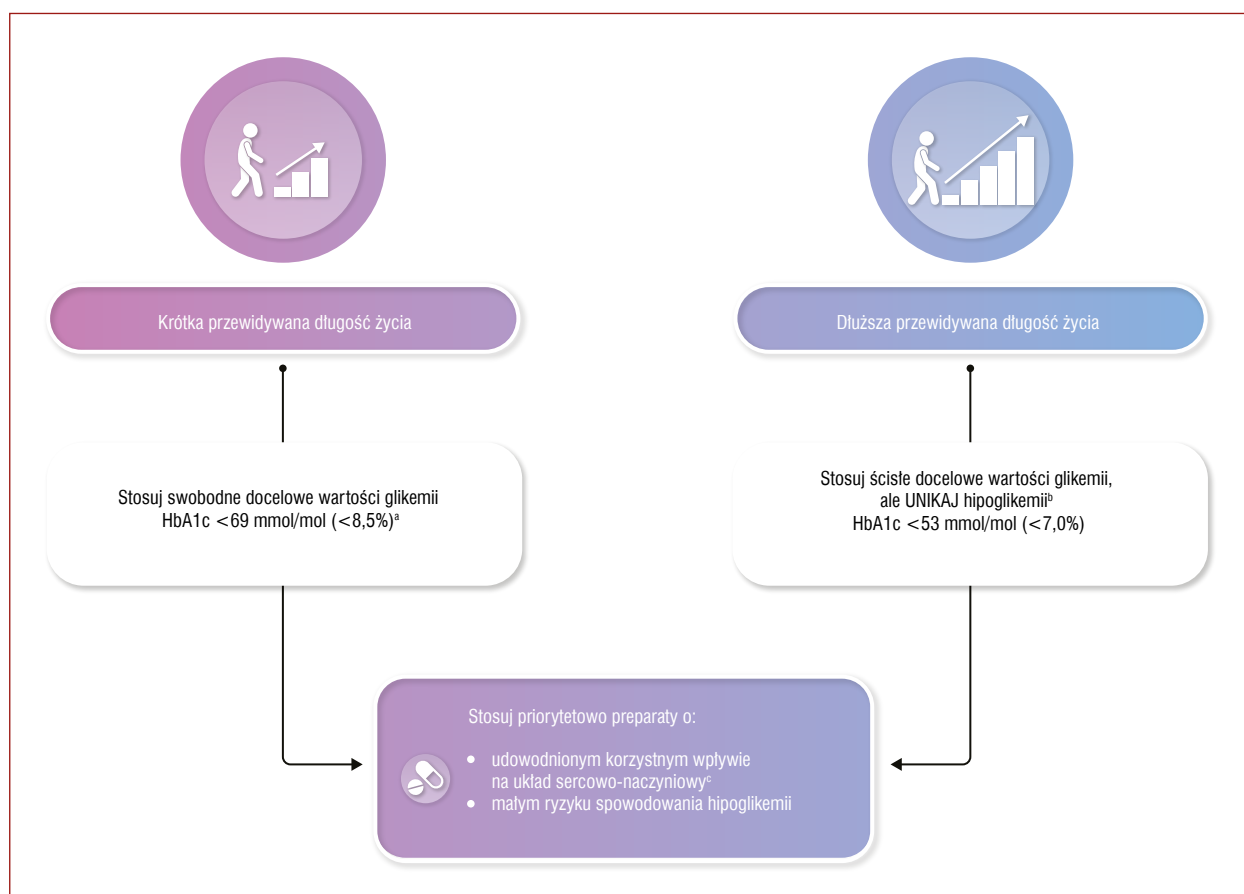
Cukrzyca typu 2 występuje często u pacjentów z ASCVD lub z największym ryzykiem CVD. Odwrotna korelacja również jest prawdziwa: ASCVD występuje często u pacjentów z T2DM [148]. Znaczącą zależność, przy podejmowaniu decyzji o strategiach ograniczających ryzyko sercowo-naczyniowe należy wziąć pod uwagę obecność T2DM. Niezbędne jest, aby pierwszym krokiem w tym procesie było badanie przesiewowe pod kątem T2DM wszystkich pacjentów z CVD. Wiele decyzji jest niezależnych od kontroli glikemii, dlatego też status T2DM, jak omówiono w przypadku kilku innych interwencji w aktualnych wytycznych, może stanowić podstawę do podejmowania decyzji klinicznych w celu ograniczenia ryzyka sercowo-naczyniowego [149]. Wykorzystując wyniki wielu dedykowanych CVOT na temat leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i ASCVD lub z dużym ryzykiem CV, dostępnych jest obecnie mnóstwo danych, które pozwalają na preferencyjne stosowanie wybranych leków hipoglikemizujących w celu zmniejszenia ryzyka CV, niezależnie od względów związanych z kontrolą glikemii. Leki obniżające stężenie glukozy można stosować w dwóch

równoległych, wzajemnie wykluczających się celach: (i) poprawy sercowo-naczyniowych wyników leczenia i bezpieczeństwa; oraz (ii) kontrolowania glikemii. Na tej podstawie w aktualnych wytycznych wyodrębniono zalecenia dotyczące przepisywania leków na te, które mają na celu poprawę sercowo-naczyniowych wyników leczenia, oraz te, które mają na celu poprawę kontroli glikemii. Podstawą tych zaleceń są wyniki kluczowych CVOT opisujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii hipoglikemizujących w leczeniu T2DM oraz ich wpływ na sercowo-naczyniowe wyniki leczenia.

5.3.1. Leki hipoglikemizujące o wpływie na układ sercowo-naczyniowy wykazany w dedykowanych badaniach dotyczących sercowo-naczyniowych wyników leczenia

5.3.1.1. Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2
Opublikowano wyniki sześciu CVOT z inhibitorami SGLT2 i jednego badania z podwójnym inhibitorem SGLT1/2, w tym badania EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), programu CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) (dwa badania połączone do celów analizy), badania DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolytic In Myocardial Infarction 58*), badania CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), badania VERTIS CV (*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes*) oraz badania SCORED (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*) (suplement dostępny online, tabela S7) [71, 150–154].

Wyniki metaanalizy sześciu badań dotyczących inhibitorów SGLT2 wykazały zmniejszenie pierwotnego, opartego na ASCVD punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego zdarzenia w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru mózgu (MACE). Było to najbardziej widoczne u pacjentów z rozpoznaną ASCVD (**ryc. 5**) [155]. Warto zauważyć, że ani dapagliflozyna, ani ertugliflozyna nie zmniejszały ryzyka MACE, ale oba leki



Rycina 4. Prosty przewodnik dotyczący docelowych wartości glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami układu sercowo-naczyniowego

^aDostosuj wartość docelową w przypadku wystąpienia objawów hiperglikemii (wielomocz i polidypsja); ^bHipoglikemia stanowi zwykle problem jedynie u osób przyjmujących pochodne sulfonylomocznika i/lub insulinę; ^cInhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) lub GLP-1 RA (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd)

Skróty: CV, sercowo-naczyniowy; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana, s.c., podskórnie; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2

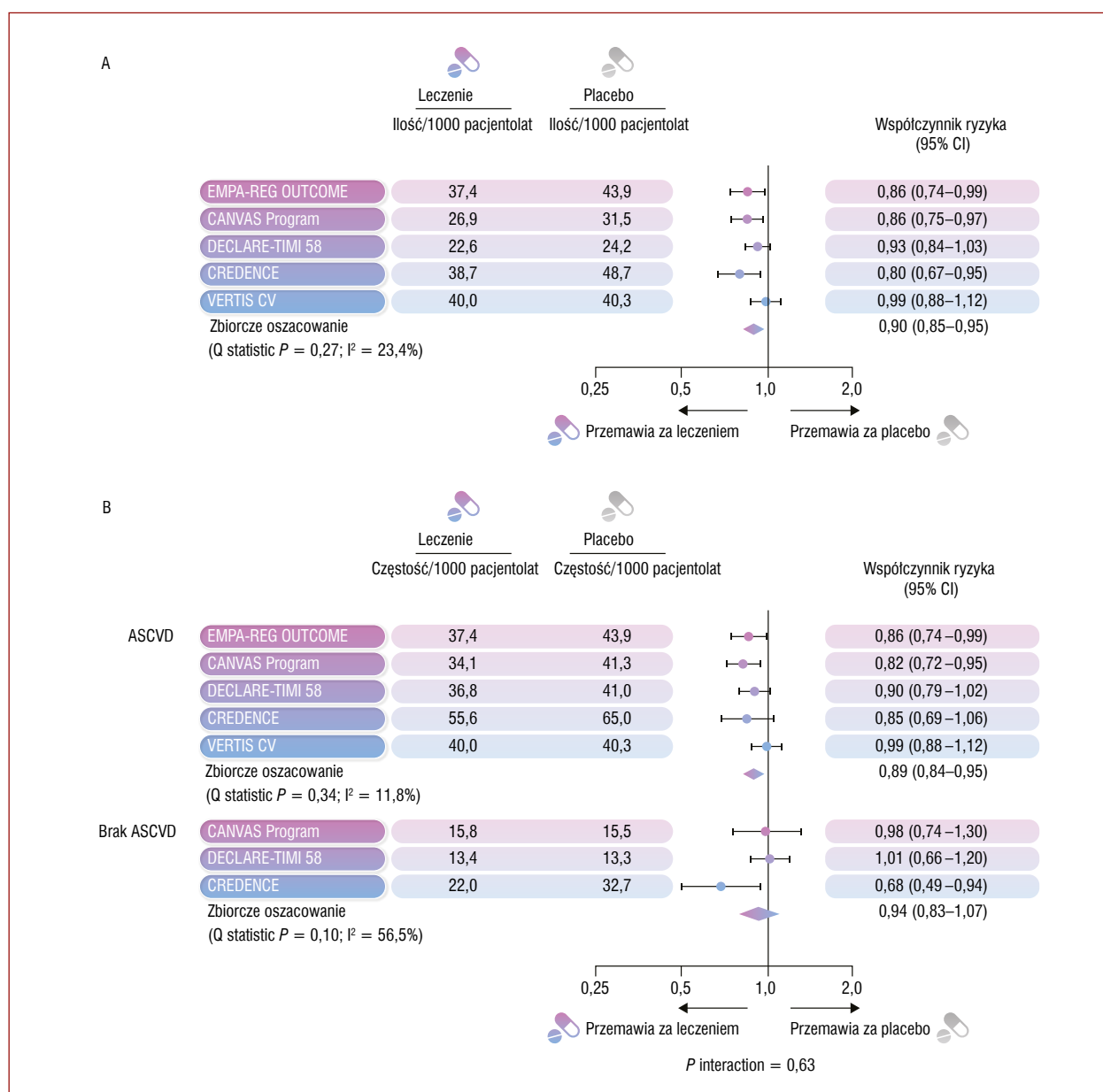
zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu HF przy zachowaniu spójności w całej klasie leków pod względem korzystnego wpływu na HF (rozdział 7). Na podstawie tych zbiorczych wyników, wraz z GLP-1 RA (patrz poniżej), inhibitory SGLT2 są preferowaną terapią hipoglikemizującą u pacjentów z T2DM i ASCVD, niezależnie od kwestii związanych z kontrolą glikemii i niezależnie od stosowania metforminy.

Wyniki metaanalizy nie wykazały istotności statystycznej w zakresie korzystnego wpływu na ryzyko MACE w podgrupach pacjentów bez ASCVD, ale z wieloma czynnikami ryzyka ASCVD. Mimo to ocena punktowa pozostaje korzystna w tym podzbiórce bez istotnej interakcji ze względu na status ASCVD ($P = 0,63$; ryc. 5). U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD, ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$ w algorytmie SCORE2-Diabetes (rozdział 4.1), leczenie inhibitorami SGLT2 i/lub GLP-1 RA może być uznane za zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe, niezależnie od kwestii

związanych z kontrolą glikemii. To zalecenie stanowi konsensus w ramach Grupy Roboczej oparty na założeniu, że pewien poziom przewidywanego ryzyka CVD wydaje się równoważny „ryzyku poważnych TOD”, uznając, że jest to zalecenie stopnia C. Co istotne, jest to zgodne z zaleceniami EASD i ADA [1, 156, 157].

5.3.1.2. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1

W ośmiu badaniach CVOT z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i skuteczność GLP-1 RA u pacjentów z T2DM z ASCVD lub dużym ryzykiem jej wystąpienia. Wśród powyższych zawiera się: badanie ELIXA (*Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*), badanie LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), badanie SUSTAIN 6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*), badanie EXSCEL



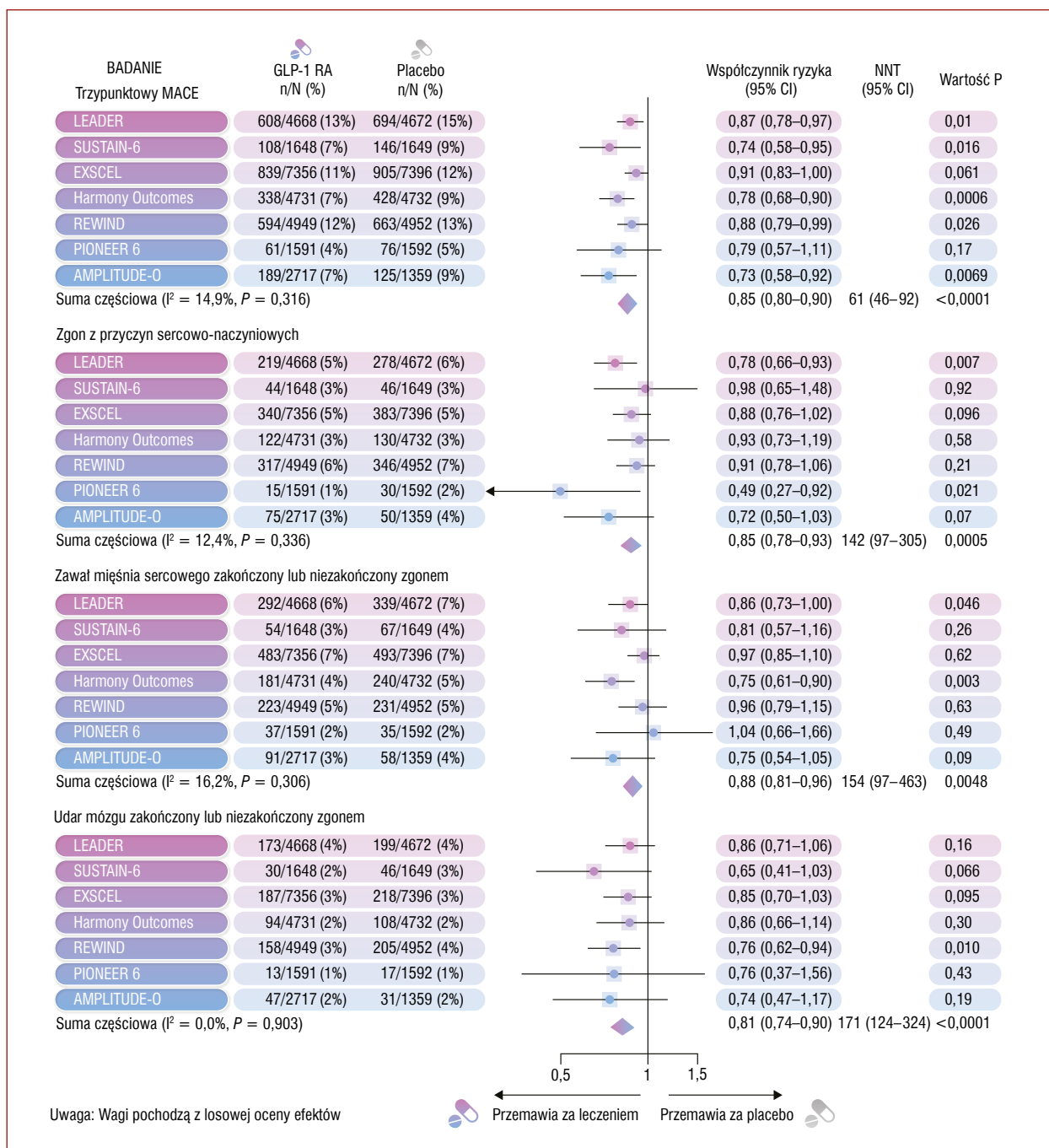
Rycina 5. Metaanaliza wyników badań oceniających sercowo-naczyniowe efekty leczenia inhibitorami kotransportera glukozy-sodowego 2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym lub z dużym ryzykiem jej wystąpienia (A) Suma poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych; (B) Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe z podziałem zgodnie ze statusem ASCVD

Skróty: ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; CI, przedział ufności

Rycina zaadaptowana z McGuire i wsp. (2021). Jest to artykuł ogólnodostępny, rozpowszechniany na warunkach licencji CC-BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> [155]

(*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), badanie HARMONY Outcomes (*Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*), badanie REWIND (*Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*), badanie PIONEER 6 (*Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) oraz badanie AMPLITUDE-O (*Effect of Efglucanide on Cardiovascular Outcomes*) (suplement dostępny online, tabela S8) [70, 72, 158–163].

Pięć z ośmiu przetestowanych GLP-1 RA wykazało lepsze sercowo-naczyniowe efekty leczenia, wpływając na pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy, obejmujący czas do pierwszego zdarzenia: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udaru mózgu, w porównaniu z placebo. Metaanaliza siedmiu z ośmiu zakończonych badań GLP-1 RA, z wyłączeniem wyników badania ELIXA (ze względu na bardzo krótki farmakodynamiczny okres półtrwania [3 h] liksyzenatydu podawanego raz dziennie oraz populację bardzo dużego ryzyka po ACS, odróżniające



Rycina 6. Metaanaliza wyników badań oceniających sercowo-naczyniowe efekty leczenia agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (analiza czułości po usunięciu ELIXA). Ryzyko poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego i jego składowych. Skróty: CI, przedział ufności; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; MACE, poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; NNT, liczba potrzebna do wyleczenia. Rycina zaadaptowana z Sattar i wsp. (2021). Przedruk z Lancet za zgodą Elsevier [164]

je od pozostałych badań), wykazała, że zbiorcze oszacowanie dla GLP-1 RA w porównaniu z placebo dla głównego punktu końcowego zostało zmniejszone o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,80–0,90; ryc. 6) [164]. Wyniki zbiorczych analiz wpływu GLP-1 RA w porównaniu z placebo na poszczególne sercowo-naczyniowe wyniki leczenia obejmowały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,85; 95% CI,

0,78–0,93), MI (HR 0,88; 95% CI, 0,81–0,96), udar mózgu (HR 0,81; 95% CI, 0,74–0,90) i hospitalizację z powodu HF (HR 0,88; 95% CI, 0,79–0,98). Warto zauważyć, że ocena punktowa w siedmiu badaniach była niższa (HR = 0,85) u osób z ustaloną ASCVD niż u osób bez niej (HR = 0,94), przy $P_{int} = 0,068$, co sugeruje, ale nie dowodzi w sposób jednoznaczny, że GLP-1 RA mogą zmniejszać ryzyko bardziej

u osób z rozpoznaną ASCVD. Ponieważ ryzyko bezwzględne jest większe u osób z rozpoznaną CVD, oczekuje się, że korzyści bezwzględne będą również większe.

Na podstawie tych zbiorczych wyników, wraz z inhibitorami SGLT2 (patrz wyżej), GLP-1 RA są preferowaną terapią hipoglikemizującą u pacjentów z T2DM i ASCVD, niezależnie od kwestii kontroli glikemii i niezależnie od stosowania metforminy. U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD, ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$ w algorytmie SCORE2-Diabetes (rozdział 4), leczenie za pomocą GLP-1 RA i/lub inhibitorów SGLT2 można rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od kwestii związanych z kontrolą glikemii. Niniejsze zalecenie stanowi konsensus w ramach Grupy Roboczej oparty na założeniu, że pewien poziom przewidywanego ryzyka CVD wydaje się równoważny „ryzyku poważnych TOD”, uznając, że jest to zalecenie stopnia C. Co istotne, jest to zgodne z zaleceniami EASD i ADA [1, 156, 157].

5.3.1.3. Pioglitazon

W CVOT z randomizacją PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) oceniano wpływ tiazolidynodionu (TZD, *thiazolidinedione*) pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy w porównaniu z placebo, niezależnie od kontroli glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD. Nie udało się osiągnąć istotności statystycznej dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI, udar, niestabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację naczyń wieńcowych lub obwodowych i amputację (HR 0,90; 95% CI, 0,80–1,02) [165]. Jednakże w przypadku głównego drugorzędowego punktu końcowego oceniającego „złoty standard”, trzypunktowy złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu, zaobserwowano nominalnie istotne zmniejszenie ryzyka względnego (RR, *relative risk*) o 16% (HR 0,84; 95% CI, 0,72–0,98) [165].

Wyniki kolejnych metaanaliz i badań obserwacyjnych potwierdziły sugerowaną skuteczność pioglitazonu u osób z ASCVD [166–169]. Warto zauważyć, że wielkość szacowanych korzyści z leczenia pioglitazonem w tych badaniach jest zgodna z szacunkami wynikającymi ze współczesnych metaanaliz dotyczących wpływu inhibitorów SGLT2 i GLP-1 RA na ten sam złożony punkt końcowy pod postacią MACE [155, 164].

TZD zwiększa retencję płynów i ryzyko obrzęków obwodowych, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania insuliny oraz w przypadku zaburzeń czynności nerek. Ponadto TZD zwiększa ryzyko HF, przy czym bezwzględny wzrost ryzyka w przypadku stosowania pioglitazonu wynosi szacunkowo 0,4% w skali roku [170]. Wydaje się, że HF związane z TZD może być spowodowana zwiększoną objętością osocza, bez udowodnionego toksycznego wpływu na mięsień sercowy [171].

TZD powoduje przyrost masy ciała w wyniku ekspansji tkanki tłuszczowej, ale nadmiar masy ciała jest redystrybuowany głównie do mniej aktywnej metabolicznie tkanki tłuszczowej. Zwiększenie masy ciała może być największym problemem pacjentów i klinicystów związanym z klasą TZD. Na podstawie dostępnych danych oraz oceny stosunku korzyści i ryzyka uzasadnione jest rozważenie zastosowania pioglitazonu w celu zmniejszenia ryzyka związanego z ASCVD u pacjentów z T2DM i przewagą ASCVD.

5.3.2. Leki hipoglikemizujące, które są bezpieczne dla układu sercowo-naczyniowego, ale nie wykazują zwiększonej skuteczności, w oparciu o dedykowane badania dotyczące wpływu na układ sercowo-naczyniowy

5.3.2.1. Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4

W pięciu badaniach z randomizacją dotyczących bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego w populacjach chorych na T2DM z ASCVD lub z dużym ryzykiem jej wystąpienia oceniano wpływ na układ sercowo-naczyniowy inhibitorów peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) (suplement dostępny *online*, tabela S9): saksagliptyny, alogliptyny, sitagliptyny i linagliptyny, każdej vs. placebo oraz linagliptyny vs. glimepirydu [172–175]. Wszystkie cztery badania kontrolowane placebo wykazały statystyczną równowagę, ale nie wyższość inhibitorów DPP-4 w pierwszorzędnym punkcie końcowym w formie MACE. W badaniu SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) saksagliptyna statystycznie istotnie zwiększała ryzyko hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z placebo. Liczbowo więcej zdarzeń związanych z HF wystąpiło w przypadku alogliptyny w porównaniu z placebo w badaniu EXAMINE (*Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*), chociaż różnica ta nie była nominalnie istotna [177].

Obserwacje te doprowadziły do opracowania i złożenia regulacyjnego planu prospektywnych analiz HF na potrzeby badań TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) i CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*), z których żadne nie wykazało zwiększonego ryzyka HF podczas stosowania sitagliptyny lub linagliptyny w porównaniu z placebo [178, 179]. W badaniu CAROLINA (*Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes*) linagliptynę porównywano z aktywnym ramieniem z glimepirydem, nie wykazując żadnej różnicy w ocenianych sercowo-naczyniowych lub nerkowych wynikach leczenia, chociaż odnotowano większe ryzyko hipoglikemii w przypadku glimepirydu [180].

5.3.2.2. Liksysenatydy i eksenatydy

Spośród ośmiu GLP-1 RA ocenianych w CVOT dwa wykazały bezpieczeństwo, ale nie wykazały zwiększonej skuteczności. W badaniu ELIXA liksysenatydy w dawce 10 lub 20 µg raz na dobę był porównywalny z placebo, ale nie wpływał znacząco na czteropunktowe MACE (trypunktowe MACE plus hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) u pacjentów z T2DM po ACS [158]. W badaniu EXSCEL u pacjentów z T2DM, z których 73% doświadczyło w przeszłości zdarzenia sercowo-naczyniowego, eksenatydy o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg stosowany raz na tydzień był porównywalny, ale nie lepszy od placebo w zakresie głównego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udar [159].

5.3.2.3. Insulina

W dedykowanych CVOT dokonano formalnej oceny dwóch insulin podstawowych. W badaniu ORIGIN (*Outcome Reduction With Individual Glargine Intervention*) wzięło udział 12 537 pacjentów (średni wiek 63,5 roku) z dużym ryzykiem CVD z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub T2DM, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej insulinę glarginę miareczkowaną do osiągnięcia poziomu glikemii na czczo wynoszącego $\leq 5,3$ mmol/l (≤ 95 mg/dl) lub do grupy otrzymującej leczenie standardowe [86]. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 6,2 roku częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych nie różniła się w obu grupach.

Do DEVOTE (*A Trial Comparing Cardiocular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events*), podwójnie zaślepiętego badania z randomizacją porównującego ultradługo działającą insulinę degludec z insuliną glarginę U100, włączono 7637 pacjentów z T2DM i ASCVD lub z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [181]. Po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 1,8 roku nie stwierdzono żadnych znaczących różnic pomiędzy grupami w zakresie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem. W grupie otrzymującej degludec obserwowano istotnie mniejszą częstość występowania hipoglikemii w porównaniu z grupą otrzymującą glarginę [181].

5.3.2.4. Glimepiryd

Na podstawie stwierdzonej statystycznej równoważności linagliptyny w porównaniu z placebo w badaniu CARMELINA w połączeniu z równoważnością linagliptyny w porównaniu z glimepirydem wykazanej w badaniu CAROLINA można wyciągnąć wniosek, że glimepiryd najprawdopodobniej nie różni się od placebo pod względem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego [180]. Zatem długotrwała niepewność co do bezpieczeństwa sercowo-

-naczyniowego w przypadku stosowania pochodnych sulfonilomocznika może nie mieć już znaczenia klinicznego w przypadku glimepirydu, przynajmniej u pacjentów z krótszym czasem trwania cukrzycy, jak u osób włączonych do badania CAROLINA (mediana czasu trwania T2DM ok. 6 lat) [182].

5.3.3. Uwagi na temat efektów sercowo-naczyniowych starszych leków hipoglikemizujących, które nie były oceniane w dedykowanych badaniach dotyczących wpływu na układ sercowo-naczyniowy

5.3.3.1. Metformina

Pomimo długiej historii stosowania jako zalecanego leczenia pierwszego rzutu w hiperglikemii u pacjentów z T2DM nie przeprowadzono dedykowanych badań z randomizacją, które rygorystycznie oceniałyby bezpieczeństwo lub skuteczność wpływu metforminy na układ sercowo-naczyniowy. Badania z randomizacją, w których opisano działanie metforminy na układ sercowo-naczyniowy są najczęściej ograniczone małą wielkością grup i niewielką liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych do analizy, co daje niską moc statystyczną i zasadniczo niepewną statystyczną precyzję szacunków.

Największym badaniem z randomizacją, z najbardziej zachęcającymi wynikami sercowo-naczyniowymi dla metforminy było UKPDS, z udziałem 753 pacjentów z nadwagą lub otyłością w momencie włączenia do badania, w którym porównano standardowe docelowe stężenie glukozy przy zastosowaniu strategii intensywnego obniżania glukozy przy stosowaniu metforminy [183]. U pacjentów z nadwagą i otyłością z nowo rozpoznaną T2DM bez wcześniejszych chorób sercowo-naczyniowych metformina zmniejszała ryzyko zawału serca o 39%, zgonu z powodu choroby wieńcowej o 50% i udaru mózgu o 41% w okresie obserwacji o medianie 10,7 roku. Jednakże biorąc pod uwagę jedynie 39 zawałów serca i 16 zgonów z powodu choroby wieńcowej w UKPDS w grupie przyjmującej metforminę, precyzja szacowanej skuteczności jest w dużej mierze niepewna. Początkowa randomizacja do grupy otrzymującej metforminę w badaniu UKPDS była również związana z mniejszą częstością występowania zawału serca i dłuższym przeżyciem w trakcie dodatkowych 8–10 lat biernej obserwacji [132].

W metaanalizach 13 badań klinicznych z randomizacją oceniających wpływ metforminy na układ sercowo-naczyniowy w porównaniu z placebo lub aktywną grupą kontrolną, obejmujących dane z UKPDS, nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w ocenianych sercowo-naczyniowych punktach końcowych [184]. Połączone HR (95% CI) dla poniższych punktów końcowych były następujące: śmiertelność ze wszystkich przyczyn 0,96 (0,84–1,09), zgon z powodów sercowo-naczyniowych 0,97 (0,80–1,16), MI 0,89 (0,75–1,06), udar 1,04 (0,73–1,48) i choroba naczyń obwodowych 0,81 (0,50–1,31). Chociaż nie udało się wykazać

skuteczności CV metforminy, górne granice przedziałów ufności każdego z analizowanych wyników wskazują na bezpieczeństwo stosowania tego leku w kontekście sercowo-naczyniowym.

Biorąc pod uwagę niejednoznaczne wyniki dotyczące wpływu metforminy na układ sercowo-naczyniowy opisane powyżej, stosowanie metforminy nie powinno być niezbędnym warunkiem do rozważenia leczenia inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu uzyskania korzyści ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jednakże większość pacjentów w CVOT z inhibitorami SGLT2 lub GLP-1 RA była leczona metforminą. Dlatego pacjentom, którym zalecono już metforminę, należy dołączyć inhibitor SGLT2 i/lub GLP-1 RA, niezależnie od konieczności dodatkowej kontroli glikemii. U pacjentów z T2DM i ASCVD nieleczonych metforminą w pierwszym rzucie należy zalecić inhibitor SGLT2 i/lub GLP-1 RA, a u tych pacjentów, u których później wymagana jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć metforminę. To dotyczące metforminy zalecenie klasy IIa opiera się w większym stopniu na wadze opinii niż na wadze dowodów. Wyniki metaanaliz badań obserwacyjnych sugerują związek z lepszymi efektami sercowo-naczyniowymi, ale nie jest to poparte wynikami metaanaliz ograniczonych do badań z randomizacją z udziałem pacjentów z T2DM i ASCVD, w których nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu metforminy na żaden poważny punkt końcowy ze strony układu sercowo-naczyniowego [184, 185].

U pacjentów bez ASCVD lub ciężkich TOD, z małym lub umiarkowanym ryzykiem CV należy rozważyć leczenie metforminą na podstawie danych dotyczących metforminy z randomizowanej podgrupy z nadwagą lub otyłością z UKPDS. W przypadku pacjentów bez ASCVD lub ciężkich TOD, obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem CV można rozważyć leczenie metforminą w oparciu o konsensus ekspertów z Grupy Roboczej.

5.3.3.2. Pochodne sulfonilomocznika

Z wyjątkiem glimepirydu, który w badaniu CAROLINA oceniano bezpośrednio pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i skuteczności w porównaniu z linaagliptyną, oraz gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu, który w badaniu ADVANCE porównywano ze zwykłym leczeniem (które mogło obejmować leczenie pochodną sulfonilomocznika inną niż gliklazyd), nie przeprowadzono dedykowanej oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego dla innych pochodnych sulfonilomocznika [132, 173, 174, 184]. W badaniu UKPDS, do którego włączono pacjentów z nowo rozpoznaną T2DM, pochodne sulfonilomocznika, chlorpropamid i glibenklamid (znany również jako gliburyd), nie miały statystycznie istotnego wpływu na efekty sercowo-naczyniowe, ale, co istotne, nie zaobserwowano żadnych niepokojących przesłanek na temat ryzyka CV [127]. Podobnie w badaniu ADVANCE, oceniającym bardziej intensywną kontrolę glikemii w porównaniu ze zwykłymi wartościami docelowymi, pacjenci przydzieleni

losowo do ramienia bardziej intensywnego otrzymali leczenie gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu [128]. Chociaż bardziej intensywna strategia kontroli oparta na gliklazydzie nie wykazała znaczącego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, nie zaobserwowano większych obaw dotyczących bezpieczeństwa CV. Względne bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe gliklazydu i glimepirydu jest częściowo poparte wynikami współczesnych analiz rzeczywistych danych klinicznych [186].

5.3.4. Rozważania w sytuacjach szczególnych

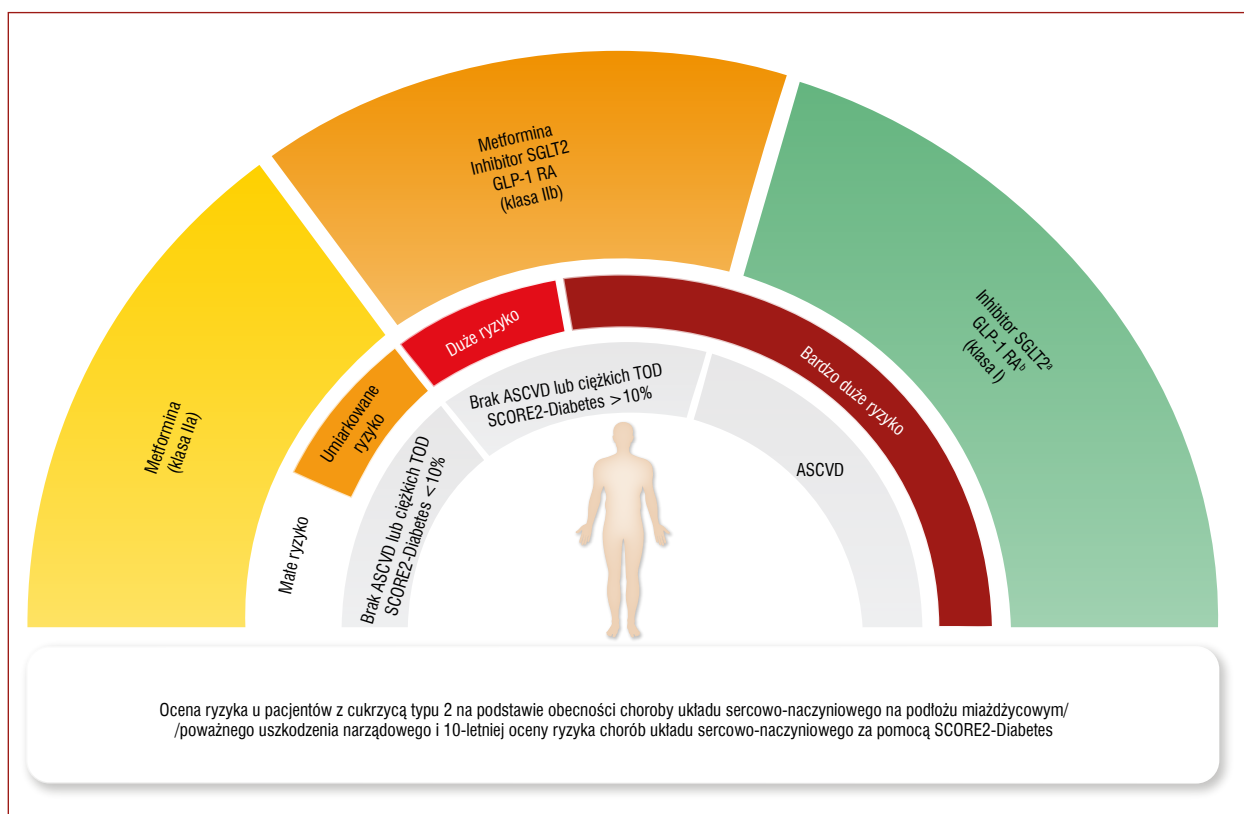
5.3.4.1. Hipoglikemia i ryzyko sercowo-naczyniowe

Wyniki licznych badań wykazały związek między hipoglikemią a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przy znacznej niepewności co do tego, czy te zależności mają charakter przyczynowy czy zwyczajnej korelacji. Wyniki z badań z randomizacją kwestionują związek przyczynowy pomiędzy hipoglikemią a niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Przykładowo insulina degludec w porównaniu z glargine w badaniu DEVOTE zmniejszała ryzyko hipoglikemii, co nie przekładało się jednak na różnicę w ryzyku sercowo-naczyniowym [181]. Podobnie w badaniu z randomizacją CAROLINA, podczas gdy glimepirydu był powiązany ze znacznie częstszą hipoglikemią niż linaagliptyna, inhibitor DPP-4, występowanie MACE nie różniło się pomiędzy obiema randomizowanymi grupami [180]. Wyniki tych dwóch badań w pewnym stopniu podważają założenie, że unikanie hipoglikemii może zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe. W analizie danych z badania TECOS z randomizacją, w którym porównywano sitagliptynę z placebo, występowanie hipoglikemii było niezależnie powiązane z kolejnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, ale co ważne, odwrotny związek był również obecny [139]. Zdarzenie CV niezakończone zgonem było niezależnie powiązane z późniejszą hipoglikemią. Podobne wyniki potwierdzono w innych badaniach [140, 187, 188].

W związku z tym dane sugerują, że związek między występowaniem hipoglikemii i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (i odwrotnie) najprawdopodobniej wynika z korelacji, a nie związku przyczynowego, przy czym ryzyko każdego wskazuje na wrażliwość i słabość pacjentów z dużym ryzykiem CV. Mimo tego u niektórych pacjentów hipoglikemia może bezpośrednio przyczynić się do ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto unikanie hipoglikemii pozostaje istotne ze względu na nieprzyjemne doświadczenia pacjenta, a w przypadku ciężkich zdarzeń — zagrożenie życia, jeśli nie jest dostępna pomoc osób trzecich.

5.3.4.2. Wpływ na masę ciała

Przy wyborze terapii hipoglikemizującej często jest brany pod uwagę wpływ leczenia na masę ciała, gdy priorytet stanowi utrata lub uniknięcie przyrostu masy ciała. Insuliny, pochodne sulfonilomocznika i pioglitazon powodują przyrost masy ciała. Metformina, akarboza i inhibitory DPP-4 są



Rycina 7. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie obecności choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym/poważnego uszkodzenia narządowego i oceny 10-letniego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą SCORE2-Diabetes

Kategoryzacja ryzyka opiera się na obecności ASCVD/ciężkich TOD i 10-letniej ocenie ryzyka CVD za pomocą SCORE2-Diabetes. W przypadku pacjentów z ASCVD przedstawiono jedynie zalecenie klasy I. Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z T2DM i ciężkimi TOD opisano w rozdziale 9. Ciężkie TOD definiowane jako eGFR <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stopień A2); lub białkomocz (UACR >300 mg/g; stopień A3); lub obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach [np. mikroalbuminuria (stadium A2) plus retinopatia plus neuropatia

^aInhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ CV: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna;

^bGLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ CV: liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; s.c., podskórnie; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe

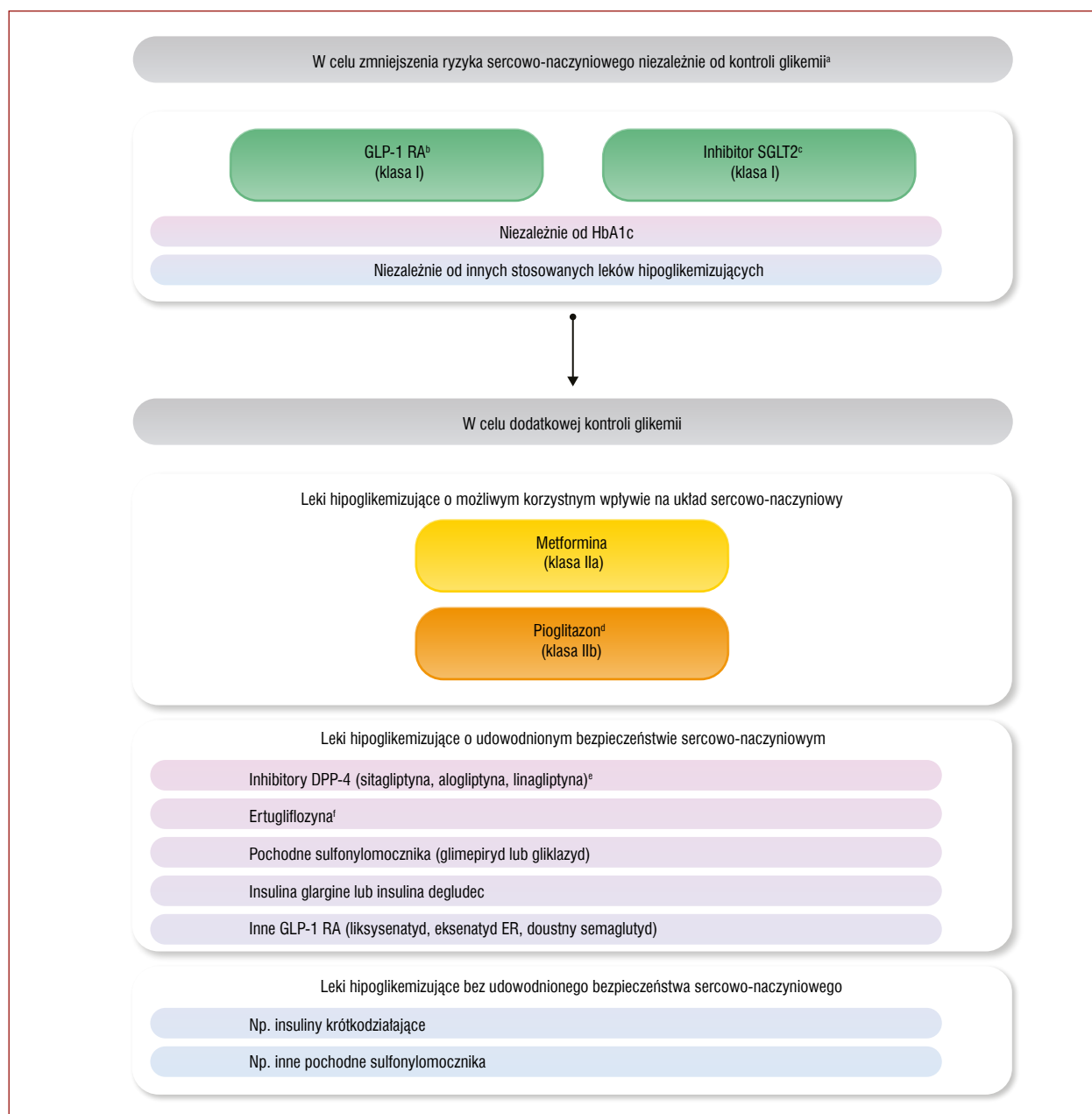
neutralne pod względem masy ciała lub mogą powodować jej niewielką utratę. Natomiast inhibitory SGLT2 i GLP-1 RA są powiązane z klinicznie znaczącą utratą masy ciała, przy czym wpływ GLP-1 RA na masę ciała jest bardziej wyrażony niż inhibitorów SGLT2.

5.3.5. Implikacje wyników badań dotyczących wpływu leków hipoglikemizujących na układ sercowo-naczyniowy

Począwszy od wyników badania EMPA-REG OUTCOME w 2015 r. zgromadzonych zostało coraz więcej dowodów z wielu CVOT dotyczących leków hipoglikemizujących u pacjentów z T2DM, które wskazują na korzystny wpływ stosowania wybranych inhibitorów SGLT2 i GLP-1 RA na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z ASCVD. Połączone wyniki uzyskane z CVOT z zastosowaniem GLP-1 RA i inhibitorów SGLT2 wspierają zalecenie ich w pierwszej

kolejności u wszystkich pacjentów z T2DM z dominującym ASCVD, niezależnie od decyzji dotyczących kontroli glikemii (ryc. 7 i 8). Tak jak T2DM wpływa na decyzję o przepisywaniu statyn, leczenia przeciwkrzepliwego, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*)/antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin-II receptor blocker*) i innych terapii zmniejszających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, niezależne od kwestii związanych z glikemią, to samo powinno teraz dotyczyć przepisywania inhibitorów SGLT2 i/lub GLP-1 RA.

Mechanizmy korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy wynikającego ze stosowania nowych leków hipoglikemizujących o udowodnionej skuteczności pozostają nie do końca poznane. W przypadku GLP-1 RA efekt wynika ze zmniejszonego ryzyka zdarzeń związanych z ASCVD [164]. Podczas gdy empagliflozyna i kanagliflo-



Rycina 8. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego

^aU pacjentów z ASCVD i T2DM zaleca się leczenie inhibitorem GLP-1 RA i SGLT2 o udowodnionej korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wartości HbA1c i jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących. Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć leczenie metforminą i można rozważyć leczenie pioglitazonem; ^bGLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ CV: liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd; ^cInhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ CV: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna; ^dPioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca; stosowanie w przewlekłej chorobie nerek wymaga ostrożności, ponieważ zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i niewydolność serca są częste przy zmniejszonym eGFR; ^eInhibitorów DPP-4 nie należy dołączać u pacjentów stosujących GLP-1 RA; ^fErtugliflozyna w badaniu VERTIS CV wykazała bezpieczeństwo stosowania w odniesieniu do trzypunktowego MACE, ale nie przyniosła korzyści

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CKD, przewlekła choroba nerek; CV, sercowo-naczyniowy; DPP-4, dipeptydylopeptydaza-4; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ER, przedłużone uwalnianie; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana; MACE, poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; s.c., podskórnie; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2

Tabela zaleceń 8. Zalecenia dotyczące stosowania leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy ^{c, d} a następnie leków o potwierdzonym bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym ^e zamiast leków bez udowodnionego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego	I	C
Inhibitory kotransportera glukozy-sodowej 2		
Inhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy ^f są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [71, 150–152, 155, 189]	I	A
Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1		
U pacjentów z T2DM i ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [70, 72, 161, 163, 164]	I	A
Inne leki hipoglikemizujące stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego		
Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD należy rozważyć metforminę	IIa	C
Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD bez HF można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [165]	IIb	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cEmpagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna; ^dLiraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglatyd; ^eMetformina, pioglitazon, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, alogliptyna, linagliptyna), glimepiryd, gliklazydy, insulina glargine, insulina degludec, ertugliflozyna, liksysenatyd, eksenatyd (o przedłużonym uwalnianiu), dostny semaglutyd

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; DPP-4, dipeptydylopeptydaza-4; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana; HF, niewydolność serca; s.c., podskórnie; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2

Tabela zaleceń 9. Zalecenia dotyczące stosowania leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 bez choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym lub poważnych uszkodzeń narządowych, w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD ^c z małym lub umiarkowanym ryzykiem należy rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka CV [183]	IIa	C
U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD ^c obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem można rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka CV	IIb	C
U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkich TOD ^c , ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem CVD ^d $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka CV [155, 164]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cCiężkie TOD zdefiniowane jako eGFR < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii; lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stopień A2); lub białkomoc (UACR > 300 mg/g; stopień A3); lub obecność choroby mikronaczyniowej w co najmniej trzech różnych lokalizacjach (np. mikroalbuminuria [stadium A2] plus retinopatia plus neuropatia); ^d Korzystając z SCORE2-Diabetes

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; SGLT2, kotransporter glukozy-sodowy 2; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

zyna zmniejszyły ryzyko wystąpienia złożonego zdarzenia obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udar, wszystkie inhibitory SGLT2 zmniejszają punkty końcowe związane z HF (rozdział 7) i postęp choroby nerek (rozdział 9) [155, 190]. Dlatego też zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 w celu ograniczenia hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z T2DM z HF lub z ryzykiem wystąpienia HF, a także z CKD. U pacjentów z nowo rozpoznaną T2DM bez chorób układu sercowo-naczyniowego lub innych głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, u których ryzyko to jest małe lub umiarkowane, przy wyborze leków hipoglikemizujących większą rolę mogą odgrywać czynniki inne niż zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i ryzyka choroby nerek. Mogą to być kwestie takie jak: przystępność cenowa, dostępność,

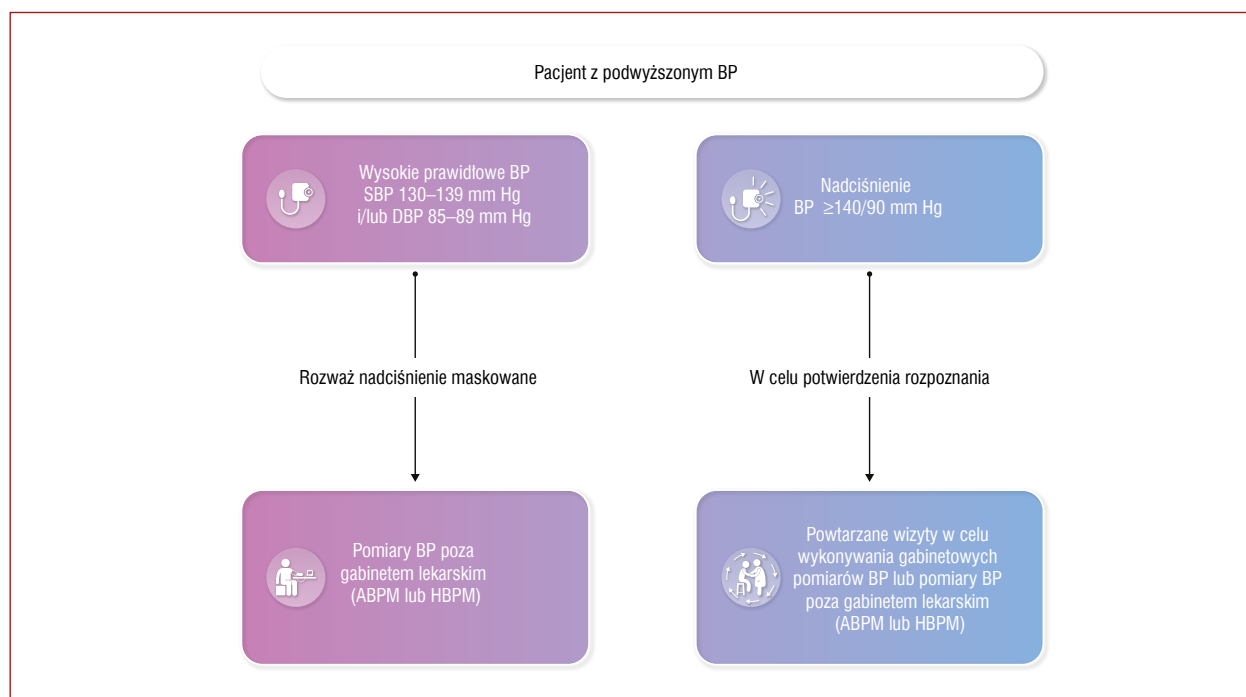
skutki uboczne, korzystny wpływ na masę ciała, tolerancja i łatwość stosowania.

5.4. Ciśnienie tętnicze krwi i cukrzyca

W najnowszych ankietach EUROASPIRE przeprowadzonych przez ESC/EORP (EURObservational Research Program) nadciśnienie tętnicze występowało u 80% mężczyzn i 87% kobiet ze stwierdzoną cukrzycą oraz u 74% mężczyzn i 81% kobiet z nowo rozpoznaną cukrzycą chorujących na chorobę wieńcową (CHD, coronary heart disease) [191].

5.4.1. Badania przesiewowe i diagnostyka

Regularne pomiary ciśnienia krwi w standardowych warunkach są obowiązkowe u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę (ryc. 9; tab. 8). Nadciśnienie należy



Rycina 9. Badania przesiewowe i diagnostyka nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę
Skróty: ABPM, ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi; BP, ciśnienie tętnicze krwi; DBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi; HBPM, domowe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi
Rycina zaadaptowana z Williams i wsp. (2018) [193]

Tabela 8. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi

Pomiary ciśnienia krwi podczas pierwszej i każdej wizyty kontrolnej (podczas każdej rutynowej wizyty klinicznej)
Przed rozpoczęciem pomiarów ciśnienia krwi pacjenci powinni siedzieć wygodnie w cichym otoczeniu przez 5 minut
Należy wykonać trzy pomiary BP w odstępie 1–2 min oraz dodatkowe pomiary, jeżeli pierwsze dwa odczyty różnią się o > 10 mm Hg.
Ciężnienie jest rejestrowane jako średnia z dwóch ostatnich odczytów BP
Należy zmierzyć BP 1 minutę i 3 minuty po wstaniu z pozycji siedzącej u wszystkich pacjentów podczas pierwszej wizyty, aby wykluczyć niedociśnienie ortostatyczne; podczas kolejnych wizyt należy także rozważyć pomiary BP w pozycji leżącej i stojącej
Jeśli to możliwe, należy wdrożyć pozagabinetowy pomiar BP z użyciem ambulatoryjnego i/lub domowego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi
Nadciśnienie maskowane należy rozważyć u pacjentów z prawidłowym i wysokim prawidłowym BP w gabinecie lekarskim, ale z HMOD lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [193]

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; HMOD, uszkodzenie narządów wywołane nadciśnieniem

potwierdzić na podstawie wielokrotnych pomiarów na obu kończynach górnych, w tym pomiarów w różnych dniach [48, 157]. U pacjentów z CVD i wartościami ciśnienia >180/110 mm Hg zasadne może być rozpoznanie nadciśnienia podczas jednej wizyty [192]. Szczegóły dotyczące pomiarów BP są kompleksowo podsumowane w Wytycznych ESC/Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2018 r. dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego oraz w suplemencie dostępnym *online*, rozdział 2.6.1 [193].

5.4.2. Cele leczenia

Badania z randomizacją i grupą kontrolną wykazały korzyści (zmniejszenie liczby udarów, incydentów wieńcowych i chorób nerek) wynikające z obniżenia SBP do <140 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP, *diastolic blood pressure*) do <90 mm Hg u chorych na cukrzycę. Jednakże optymalne docelowe ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów chorych na cukrzycę jest nadal przedmiotem dyskusji. W badaniu UKPDS po 10 latach obserwacji nie stwierdzono utrzymujących się korzyści z wcześniejszego okresu ścisłej kontroli BP w odniesieniu do zdarzeń makro-

naczyniowych, zgonów i powikłań mikronaczyniowych, podczas gdy początkowe różnice BP między grupami nie były już zachowane [132]. Badania z randomizacją i grupą kontrolną oceniające korzyści i ryzyko bardziej intensywne go leczenia nadciśnienia w porównaniu ze standardowymi strategiami leczenia nadciśnienia u pacjentów chorych na cukrzycę podsumowano w suplemencie dostępnym *online*, tabela S10.

W metaanalizie RCT z udziałem pacjentów chorych na cukrzycę lub z rozpoznany stan przedcukrzycowym zmniejszenie SBP do ≤ 135 mm Hg, w porównaniu z mniej intensywnie leczoną grupą kontrolną, zmniejszało ryzyko względne (RR, *relative risk*) śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny o 10% (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,90; 95% CI, 0,83–0,98), podczas gdy bardziej intensywna kontrola BP (≤ 130 mm Hg) wiązała się z większą redukcją ryzyka udaru, ale nie zmniejszała częstości występowania innych zdarzeń [194, 195]. Podobnie leczenie hipotensyjne znacząco zmniejszało śmiertelność u osób z T2DM, CAD, HF i udarem, przy osiągnięciu średniego SBP na poziomie 138 mm Hg, podczas gdy tylko ryzyko udaru ulegało istotnemu zmniejszeniu przy średnim SBP wynoszącym 122 mm Hg w porównaniu z wyższymi wartościami BP [196]. Zatem obniżenie SBP do < 130 mm Hg może być korzystne u pacjentów ze szczególnie dużym ryzykiem incydentu naczyniowo-mózgowego, np. u pacjentów po udarze mózgu [193, 194, 196–200]. Jednakże SBP > 140 mm Hg lub < 120 mm Hg wiązało się z większym ryzykiem powikłań ze strony nerek u pacjentów chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy i z dużym ryzykiem CV [199–202].

Wytyczne ESC/ESH 2018 dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego zalecają, aby u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę BP mierzone podczas wizyt gabinetowych było utrzymywane na poziomie SBP wynoszącym 130 mm Hg lub niższym, jeśli jest tolerowane, ale nie < 120 mm Hg, a DBP należy obniżyć do < 80 mm Hg, ale nie < 70 mm Hg [193]. U starszych pacjentów (wiek ≥ 65 lat) docelowy zakres SBP powinien wynosić 130–140 mm Hg, jeśli jest tolerowany [193]. Jednakże nowsze dane podważają te zalecenia dla wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę i podkreślają potencjalną potrzebę bardziej zindywidualizowanych wartości docelowych [157, 203, 204].

Wytyczne dotyczące prewencji ESC 2021 zalecają, aby podczas wizyt gabinetowych u pacjentów z cukrzycą docelowy zakres wartości SBP wynosił 120–130 mm Hg, przy czym niższe SBP jest akceptowalne, jeśli jest tolerowane do 69. roku życia [48]. U pacjentów w wieku ≥ 70 lat zalecane są wartości SBP < 140 mm Hg, do 130 mm Hg, jeśli są tolerowane. Zaleca się docelowy poziom terapeutyczny DBP < 80 mm Hg dla wszystkich leczonych pacjentów.

5.4.3. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym

5.4.3.1. Skutki interwencji opartej na zmianie stylu życia i redukcji masy ciała

Diety bogate w warzywa, owoce i niskotłuszczowe produkty mleczne, takie jak dieta śródziemnomorska, i podejścia dietetyczne mające na celu ograniczenie spożycia produktów powodujących wzrost ciśnienia (w tym ograniczenie spożycia sodu do < 100 mmol/dzień i zwiększenie spożycia potasu) celem poprawy kontroli BP [205–207].

Długoterminowa interwencja w zakresie treningu wysiłkowego łagodnie, ale znacząco obniża SBP (o -7 mm Hg) i DBP (o -5 mm Hg). Najlepiej, aby zalecenia dotyczące ćwiczeń mających na celu obniżenie BP u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi lub nadciśnieniem obejmowały przede wszystkim połączenie ćwiczeń aerobowych z uzupełniającym dynamicznym treningiem oporowym [208].

Po operacji bariatrycznej zaobserwowano wyraźną poprawę w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienia, dyslipidemii, cukrzycy) związaną ze znaczącą redukcją masy ciała [209]. W badaniu Look AHEAD u osób, które straciły od 5 do $< 10\%$ masy ciała, ryzyko osiągnięcia spadku SBP i DBP na poziomie 5 mm Hg było większe, w porównaniu z tymi, którzy stracili $> 10\%$ lub $< 5\%$. Wydaje się, że częstość powikłań sercowo-naczyniowych zależy od pochodzenia etnicznego lub tożsamości rasowej [193, 211, 212].

5.4.3.2. Leczenie farmakologiczne u chorych na cukrzycę

Jeżeli w pomiarach gabinetowych SBP wynosi ≥ 140 mm Hg i/lub DBP wynosi ≥ 90 mm Hg, konieczna jest farmakoterapia w połączeniu z leczeniem niefarmakologicznym. Zaleca się rozpoczęcie od terapii skojarzonej [48]. Wszystkie dostępne leki obniżające ciśnienie mogą być stosowane, ale dowody zdecydowanie przemawiają za stosowaniem inhibitorów układu renina–angiotensyna (RAS, *renin-angiotensin system*) (ACE-I, ARB), szczególnie u pacjentów z oznakami uszkodzenia narządów (albuminuria i przerost lewej komory [LV, *left ventricular*]) [213–216]. Jednak z wyników niedawnej metaanalizy wynika, że inhibitory RAS nie przewyższają innych klas leków hipotensyjnych pod względem zmniejszania śmiertelności całkowitej lub z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości powikłań nerkowych [217].

Kontrolowanie BP często wymaga wielolekowej terapii inhibitorem RAS i antagonistą wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) lub diuretykiem, natomiast nie zaleca się stosowania skojarzenia ACE-I z ARB [218]. Rekomenduje się rozważenie zastosowania beta-adrenolityków na każdym etapie leczenia, jeśli jest to szczególnie wskazane, np. przy

Tabela zaleceń 10. Zalecenia dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego krwi u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia		
U wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę zaleca się regularne pomiary BP ^c w zakresie wykrywania i leczenia nadciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [193, 232, 233]	I	A
Cele leczenia		
Farmakoterapię hipotensyjną zaleca się osobom chorym na cukrzycę, u których ciśnienie w gabinecie lekarskim wynosi $\geq 140/90$ mm Hg [196, 202, 234, 235]	I	A
Zaleca się zindywidualizowane leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Celem jest doprowadzenie SBP do 130 mm Hg i < 130 mm Hg, jeśli jest to tolerowane, ale nie < 120 mm Hg. U osób starszych (wiek > 65 lat) zaleca się docelowe SBP na poziomie 130–139 mm Hg [196, 236–238]	I	A
U pacjentów z cukrzycą obciążonych szczególnie dużym ryzykiem incydentu naczyniowo-mózgowego można rozważyć docelowe SBP < 130 mm Hg w trakcie leczenia, aby jeszcze bardziej zmniejszyć ryzyko udaru [194–198, 239, 240]	IIb	B
Leczenie i ocena jego skuteczności		
U chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze zaleca się zmianę stylu życia (redukcję masy ciała w przypadku nadwagi, aktywność fizyczną, ograniczenie spożycia alkoholu, sodu, zwiększenie spożycia warzyw, stosowanie niskotłuszczowych produktów mlecznych) [205–207, 210]	I	A
Zaleca się rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną złożoną z inhibitora RAS oraz CCB lub leku moczopędnego tiazydowego/tiazypodobnego [196, 213–216, 218, 241]	I	A
U pacjentów chorych na cukrzycę leczonych lekami hipotensyjnymi należy rozważyć samodzielną domową kontrolę ciśnienia tętniczego krwi w celu sprawdzenia czy ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane [242]	IIa	B
Należy rozważyć całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi w celu oceny nieprawidłowych dobowych wartości BP, w tym nocnego nadciśnienia oraz zmniejszonego lub odwróconego nocnego spadku BP, a także w celu dostosowania leczenia hipotensyjnego [243]	IIa	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cIdealnie przy każdym spotkaniu

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze krwi; CCB, antagonisty wapnia; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CKD, przewlekła choroba nerek; RAS, układ renina-angiotensyna; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

HF, dławicy piersiowej, po przebytych MI, AF lub u młodszych kobiet w ciąży lub planujących ciążę [193]. Należy rozważyć połączenie dwóch lub więcej leków w ustalonych dawkach w jednej tabletkie, aby poprawić przestrzeganie zaleceń i uzyskać wcześniejszą kontrolę BP [48, 219].

W wyraźnie opornym (w tym opornym na MRA) nadciśnieniu u pacjentów z HFpEF (61% cukrzyca; analiza *post-hoc* badania PARAGON-HF [Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction, Skuteczność i bezpieczeństwo LCZ696 w porównaniu z walsartanem w odniesieniu do zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową]) preparat zawierający łącznie sakubitrylu z walsartanem skutkował lepszą kontrolą BP w porównaniu do walsartanu [220].

5.4.3.3. Zmiany ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu leków hipoglikemizujących

Badania oceniające GLP-1 RA wykazały spadek BP podczas stosowania tych leków, w tym częściowo w wyniku utraty masy ciała. Podczas leczenia semaglutydem obserwowano utrzymujące się obniżenie ciśnienia krwi (spadek SBP zależny od dawki: $-1,3$ do $-2,6$ mm Hg) z niewielkim zwiększeniem częstości akcji serca ($+2$ do $2,5$ uderzeń na minutę [b.p.m., beats per minute]) [72]. Podobne wnioski

obserwowano w innych badaniach dotyczących GLP-1 RA, a także w metaanalizach [161, 221, 222].

Inhibitory SGLT2 powodowały większy spadek BP niż GLP-1 RA, bez zmiany częstości akcji serca [223–225]. Niedawna metaanaliza obejmująca siedem RCT wykazała, że inhibitory SGLT2 wiązały się ze średnim obniżeniem BP o $3,6/1,7$ mm Hg (SBP/DBP) w 24-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu BP, co jest porównywalne ze skutecznością hydrochlorotiazidu w małych dawkach [224–226].

5.4.4. Aspekty specyficzne dla płci

Ogólnie rzecz biorąc, metody diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego są porównywalne u obu płci, z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym lub kobiet w ciąży. W tych przypadkach niektóre leki, takie jak inhibitory RAS, mogą mieć niekorzystny wpływ na płód, zwłaszcza we wczesnym okresie ciąży [227]. Należy również wziąć pod uwagę możliwy wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na BP [48]. Istnieją dowody pochodzące z RCT, że docelowe wartości BP w czasie ciąży powinny mieścić się w zakresie od 110 do 135 mm Hg dla SBP i 80 do 85 mm Hg dla DBP [228]. Potwierdza to również niedawne badanie CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) dotyczące łagodnego przewlekłego nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży, w którym 16% kobiet w ciąży chorowało na cukrzycę [229]. Strategia mająca na celu osiągnięcie ciśnienia krwi

<140/90 mm Hg wiązała się z lepszymi wynikami ciąży bez zwiększania liczby urodzonych dzieci o małej masie urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego.

Kobiety zwykle wykazują większe różnice BP i wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego niż mężczyźni w momencie rozpoznania T2DM w porównaniu z kobietami i mężczyznami bez T2DM, a także gorszą późniejszą kontrolę BP [191, 230]. Ponadto wykazano specyficzne dla płci uszkodzenia narządowe wywołane nadciśnieniem, w tym bardzo duże ryzyko HFpEF u kobiet, szczególnie przy współwystępowaniu cukrzycy [231].

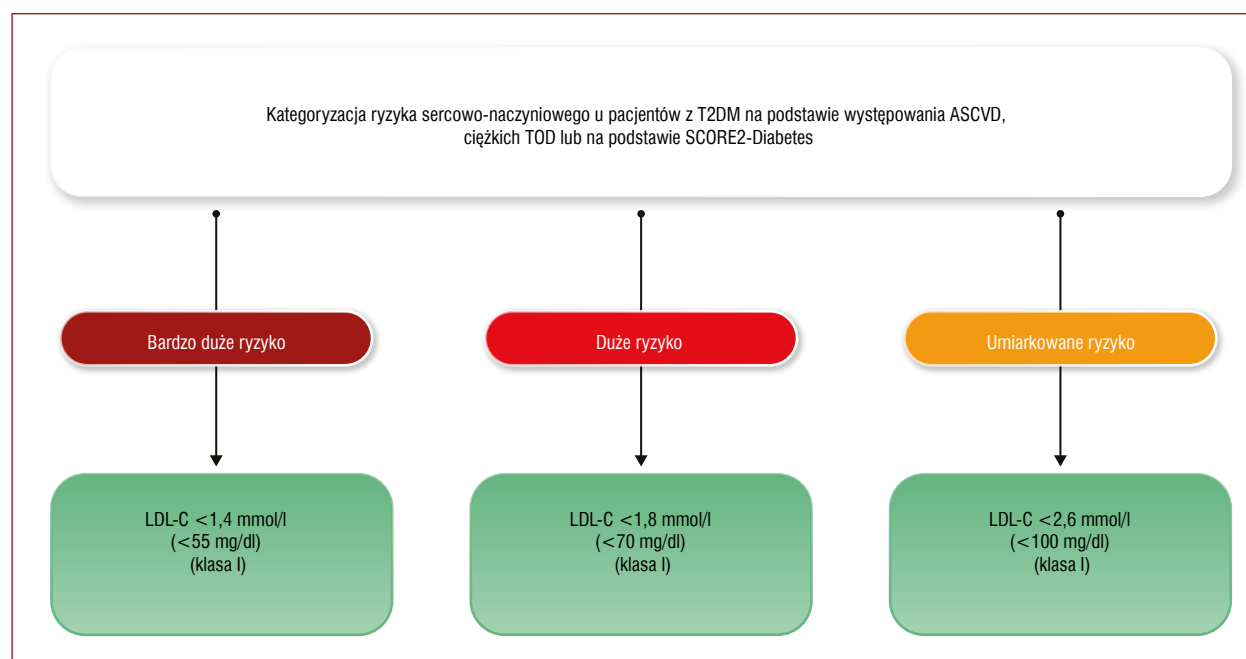
5.5. Lipidy i cukrzyca

Cukrzyca towarzyszy zespół zaburzeń lipidowych i apolipoproteinowych. Głównymi jego składowymi są: umiarkowanie podwyższone osoczowe stężenia triglicerydów (TG, *triglyceride*), lipoprotein bogatych w TG (TRL, *triglyceride-rich lipoprotein*) i cholesterolu TRL, prawidłowe lub łagodnie podwyższone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein-cholesterol*) oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein-cholesterol*). Na inne cechy składają się struktura i funkcja lipoprotein, np. cząstek HDL i małych, gęstych cząstek LDL. Te same nieprawidłowości obserwuje się także u chorych na T1DM, u których długotrwałe narażenie na dyslipidemię może wywołać miażdżycę już w okresie dojrzewania. W T1DM wysokie wartości LDL-C obserwuje

się u pacjentów z niekontrolowaną glikemią, podczas gdy wysoki poziom HDL-C może mieć działanie prozapalne, a zatem aterogenne, a nie ochronne [244]. W dobrze kontrolowanej T1DM stężenie HDL-C jest zwykle prawidłowe (lub nawet nieznacznie podwyższone), podobnie jak stężenie TG w surowicy [245].

5.5.1. Cele leczenia

Badania epidemiologiczne wykazały, że wysoki poziom cholesterolu LDL i nie-HDL oraz niski poziom cholesterolu HDL są powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelnością u pacjentów chorujących i niechorujących na cukrzycę [246]. Z drugiej strony, RCT z zastosowaniem leków hipolipemizujących u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym pacjentów z T2DM) wykazały logarytmiczno-liniową proporcjonalną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności na każde obniżenie stężenia LDL-C o 1 mmol. Głównym celem terapii hipolipemizujących jest stężenie LDL-C. U pacjentów z cukrzycą i złożonymi zaburzeniami lipidowymi należy także rozważyć cholesterol nie-HDL jako drugorzędowy cel leczenia, chociaż dane z badań interwencyjnych są ograniczone. Cele leczenia różnią się u pacjentów chorych na cukrzycę w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego (**rozdział 4, ryc. 10**) [48]. Ze względu na brak dowodów nie można wydać jednoznacznych zaleceń dla pacjentów z T2DM o małym ryzyku sercowo-naczyniowym.



Rycina 10. Zalecane docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości według kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2

Skróty: ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycowym; CV, sercowo-naczyniowy; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; T2DM, cukrzyca typu 2; TOD, uszkodzenia narządowe

5.5.2. Leki hipolipemizujące

5.5.2.1. Statyny

Statyny pozostają lekami pierwszego rzutu w celu zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią ze względu na ich skuteczność w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym i zmniejszaniu śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, przy braku dowodów na różnice między płciami [248, 249].

Statyny o dużej sile działania (rozuwastatyna i atorwastatyna) są wskazane u chorych na cukrzycę z dużym lub bardzo dużym ryzykiem CV, ponieważ obniżają stężenie LDL-C o 40%–63% i istotnie zmniejszają częstość występowania poważnych powikłań mózgowych i wieńcowych [250]. Ten korzystny efekt przewyższa potencjalne działanie diabetogenne omawianych leków, szacowane na 9% wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów już zagrożonych rozwojem cukrzycy [251, 252]. Podobne korzyści zaobserwowano zarówno w T1DM, jak i T2DM [253–255].

Statyny są bezpieczne i ogólnie dobrze tolerowane. Subiektywne zdarzenia niepożądane (takie jak zmęczenie, bóle mięśni i objawy ze strony układu nerwowego) występują częściej niż obiektywne zdarzenia niepożądane ze względu na efekt nocebo, z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych u kobiet niż mężczyzn [256]. W większości przypadków miopatii lub rabdomiolizy dochodzi do interakcji leków z wyższą niż standardowa dawką statyny lub w skojarzeniu z gemfibrozylem [200]. Dowody wskazują, że 70%–90% pacjentów zgłaszających nietolerancję statyn może je nadal przyjmować po odstawieniu i ponownym włączeniu [257].

5.5.2.2. Ezetymib

Obniżenie stężenia LDL-C można dodatkowo zintensyfikować poprzez dodanie ezetymibu do statyny, co zmniejsza wchłanianie cholesterolu z jelita krętego [258]. Badanie IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) wykazało znaczące zmniejszenie MACE (złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilną dławicę piersiową wymagającą rehospitalizacji, rewaskularyzację wieńcową ≥ 30 dni od randomizacji lub udar niezakończony zgonem; HR 0,94; 95% CI, 0,89–0,99) u pacjentów po ACS otrzymujących simwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem, z większą korzyścią w podgrupie chorych na cukrzycę (HR 0,85; 95% CI, 0,78–0,94; $P < 0,001$) [259, 260]. Dlatego też u pacjentów z cukrzycą i niedawno przebytym ACS zaleca się skojarzenie ezetymibu ze statyną, zwłaszcza gdy wymagane jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l (55 mg/dl), którego nie można osiągnąć, stosując samą statynę. U młodych dorosłych chorych na T1DM występuje zwiększone wchłanianie cholesterolu, jak wykazano w niedawnym badaniu, co

sugeruje większą skuteczność ezetymibu w tej populacji, lecz wymaga to oceny za pomocą dedykowanych RCT [261].

5.5.2.3. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9

Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), ewolokumab i alirokumab, to przeciwciała monoklonalne, które silnie zmniejszają stężenie LDL-C w osoczu, działające na białko zaangażowane w regulację receptora LDL w hepatocytach [262]. Inhibitory PCSK9 podawane jednocześnie z intensywną terapią statynami (z ezetymibem lub bez niego) znacząco zmniejszyły MACE w podgrupach pacjentów z cukrzycą i ASCVD włączonych do badań FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) oraz ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome While Treatment With Alirocumab*) [263, 264]. Szczególnie ewolokumab wykazał 17% redukcję RR złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzację wieńcową u pacjentów z cukrzycą objętych badaniem FOURIER (HR 0,83; 95% CI, 0,75–0,93; $P = 0,0008$) [263]. W porównaniu z placebo ewolokumab istotnie zmniejszył także stężenie innych lipidów aterogennych (tj. TG, cholesterolu nie-HDL, cząstek zawierających apolipoproteinę B) u pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią mieszaną włączonych do badania BANTING (*Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia*) i badania BERSON (*Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia*) [265, 266].

Alirokumab znacząco zmniejszył częstość złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej w podgrupie pacjentów z ACS i T2DM ($n = 5444$) w badaniu ODYSSEY OUTCOMES [267]. Alirokumab w połączeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny był również bardziej skuteczny niż ezetymib, fenofibrat lub terapie nie-hipolipemizujące w zmniejszaniu stężenia cholesterolu nie-HDL i innych lipidów aterogennych u pacjentów z cukrzycą włączonych do badania ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (*Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia*) [268].

Metaanaliza przeprowadzona przez Khana i wsp. nie wykazała istotnego związku między inhibitorami PCSK9 a nowo rozpoznaną cukrzycą (HR 1,00; 95% CI, 0,93–1,07; $P = 0,96$; $I^2 = 0\%$), potwierdzając jednocześnie umiarkowane ryzyko wystąpienia cukrzycy w przypadku stosowania wyłącznie statyn (HR 1,10; 95% CI, 1,05–1,15; $P < 0,001$; $I^2 = 0\%$) [269].

5.5.2.4. Fibraty i inne leki obniżające stężenie TG

Potencjalne zastosowanie fibratów w celu zmniejszenia stężenia TG jest dość ograniczone ze względu na ryzyko miopatii w przypadku stosowania ich jednocześnie ze statynami i niewielką korzyść wykazaną w RCT, poza analizą podgrup obejmujących osoby z bardzo wysokim stężeniem TG [200, 270, 271]. Pemafibrat to nowy selektywny modulator receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów α , charakteryzujący się lepszym stosunkiem korzyści do ryzyka w porównaniu z konwencjonalnymi fibratami [272]. Badanie III fazy oceniające skuteczność pemafibratu w zapobieganiu MACE u pacjentów z cukrzycą zostało przedwcześnie zakończone ze względu na daremność interwencji [273].

Jeśli stężenie TG utrzymuje się nawet przy stosowaniu statyn, eikozapentaenian etylu, stabilny ester kwasu eikozapentaenowego, może być preferowany zamiast innych kwasów tłuszczowych omega-3, w dawce 2 g dwa razy dziennie, ze względu na jego korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy stwierdzony w badaniu REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial*), gdzie korzyść była spójnie stwierdzona u pacjentów z cukrzycą (58%) i bez cukrzycy ($P_{int} = 0,29$) [274]. Korzyść ta pozostała istotna, nawet biorąc pod uwagę niewielki wzrost stężenia LDL-C i wysokoczułego białka

C-reaktywnego spowodowane wpływem oleju mineralnego w ramieniu placebo [275, 276].

5.5.3. Nowe leki obniżające stężenie cholesterolu**5.5.3.1. Inkisiran**

Inkisiran długotrwale hamuje syntezę wątrobową PCSK9 [277]. Pacjentów przyjmujących statyny z wysokim poziomem LDL-C i ASCVD lub co najmniej jednym odpowiednikiem ryzyka ASCVD włączono do dwóch badań III fazy ORION-10 i ORION-11 (*Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol*) i uzyskano dalszą redukcję LDL-C o 50% przy stosowaniu inkisiranu [278]. Ten korzystny efekt był tożsamy u pacjentów z cukrzycą w obu badaniach, a punkty końcowe dotyczące wpływu na układ sercowo-naczyniowy są obecnie oceniane w badaniu III fazy obejmującym pacjentów z ASCVD (badanie ORION-4) [279].

5.5.3.2. Kwas bempediowy

Kwas bempediowy jest prolekiem zmniejszającym syntezę cholesterolu m.in. poprzez hamowanie liazы cytrynianowej trójfosforanu adenozy (ATP), z bardzo ograniczonymi skutkami ubocznymi związanymi z układem mięśniowo-

Tabela zaleceń 11. Zalecenia dotyczące postępowania w dyslipidemii u pacjentów chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Cele terapeutyczne		
U pacjentów z T2DM z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się docelowe stężenie LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) [248, 249]	I	A
U pacjentów z T2DM z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) i redukcję LDL-C o co najmniej 50% [248, 249]	I	A
U pacjentów z T2DM z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i redukcję LDL-C o co najmniej 50% [248, 249]	I	B
U pacjentów z T2DM zaleca się ustalenie drugorzędowego celu terapeutycznego opartego o stężenie nie-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV i <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) u pacjentów z dużym ryzykiem CV [283–285]	I	B
Terapie hipolipemizujące		
Statyny są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru, obniżające stężenie LDL-C u pacjentów z cukrzycą i podwyższonym stężeniem LDL-C. Podawanie statyn definiuje się na podstawie profilu ryzyka CV pacjentów i zalecanych docelowych poziomów LDL-C (lub nie-HDL-C) [247–249]	I	A
Inhibitor PCSK9 zaleca się u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV, u których utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C, powyżej wartości docelowych pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w skojarzeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nietolerancją statyn [267, 286]	I	A
Jeżeli docelowy poziom LDL-C nie zostanie osiągnięty za pomocą statyn, zaleca się leczenie skojarzone z ezetymibem [259, 260]	I	B
Jeżeli leczenie oparte na statynach w jakiegokolwiek dawce nie jest tolerowane (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu [287, 288]	IIa	B
Jeżeli leczenie oparte na statynach w jakiegokolwiek dawce nie jest tolerowane (nawet po ponownym podaniu leku), należy rozważyć ezetymib [259, 260]	IIa	C
U pacjentów z hipertriglicydemią ^c można rozważyć zastosowanie dużej dawki eikozapentaenianu etylu (2 g dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze statyną [274]	IIb	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cHipertriglicydemia: triglicerydy 150–499 mg/dl, zgodnie z kryteriami włączenia do badania REDUCE-IT

Skróty: CV, sercowo-naczyniowy; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9, konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9; T2DM, cukrzyca typu 2

Tabela zaleceń 12. Zalecenia dla pacjentów chorych na cukrzycę bez historii objawowej choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym lub rewaskularyzacji w wywiadzie

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U dorosłych chorych na T2DM, bez objawowej ASCVD ani rewaskularyzacji w wywiadzie, można rozważyć stosowanie ASA (75–100 mg raz na dobę) w celu zapobiegania pierwszemu ciężkiemu zdarzeniu naczyniowemu, jeśli nie ma wyraźnych przeciwwskazań ^c [292, 293]	IIb	A

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cDuże ryzyko krwawienia z powodu krwotoku z przewodu pokarmowego lub wrzodu trawiennego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, czynnej choroby wątroby (takiej jak marskość wątroby, czynne zapalenie wątroby) lub alergii na ASA w wywiadzie

Skróty: ASA, kwas acetylosalicylowy; ASCVD, choroba układu krążenia związana z miażdżycą; T2DM, cukrzyca typu 2

-szkieletowym [280]. W badaniu CLEAR Harmony (*Cholesterol Lowering via Bempedioic Acid, an ACL-Inhibiting Regime*) dodanie kwasu bempediowego do statyn znacznie obniżyło poziom LDL-C (–16,5%) u pacjentów z ASCVD lub rodzinną hipercholesterolemią, przy tożsamyach wynikach w podgrupie chorych na cukrzycę (–19,1%) [267]. Jak wykazała późniejsza metaanaliza, kwas bempediowy nie powodował wystąpienia nowych zachorowań lub zaostrzenia cukrzycy. Do badania CLEAR Outcomes włączono pacjentów z dużym ryzykiem CV, którzy nie mogli lub nie chcieli przyjmować statyn, i losowo przydzielono ich do grupy otrzymującej kwas bempediowy lub placebo. Spośród 6992 pacjentów przypisanych do aktywnego ramienia badania, 45% miało T2DM. Stosowanie kwasu bempediowego wiązało się również ze znacznie niższą częstością występowania czteroskładnikowego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem lub rewaskularyzacją wieńcową oraz większą częstość występowania niektórych zdarzeń niepożądanych (dna moczanowa i kamica żółciowa) w 40,6-miesięcznym okresie obserwacji. Warto zauważyć, że dane opublikowano tuż przed ostatecznym opracowaniem niniejszych wytycznych i dlatego nie mogły zostać uwzględnione [282].

5.6. Terapia przeciwzakrzepowa i cukrzyca

Do aktywacji i krzepnięcia płytek krwi w cukrzycy przyczynia się kilka mechanizmów (ryc. 11). Farmakologię różnych środków przeciwzakrzepowych można znaleźć w suplementcie dostępnym *online*, rozdział 2.7 oraz rycinie S1-5.

5.6.1. Pacjenci bez historii objawowej choroby układu sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycowym lub rewaskularyzacji

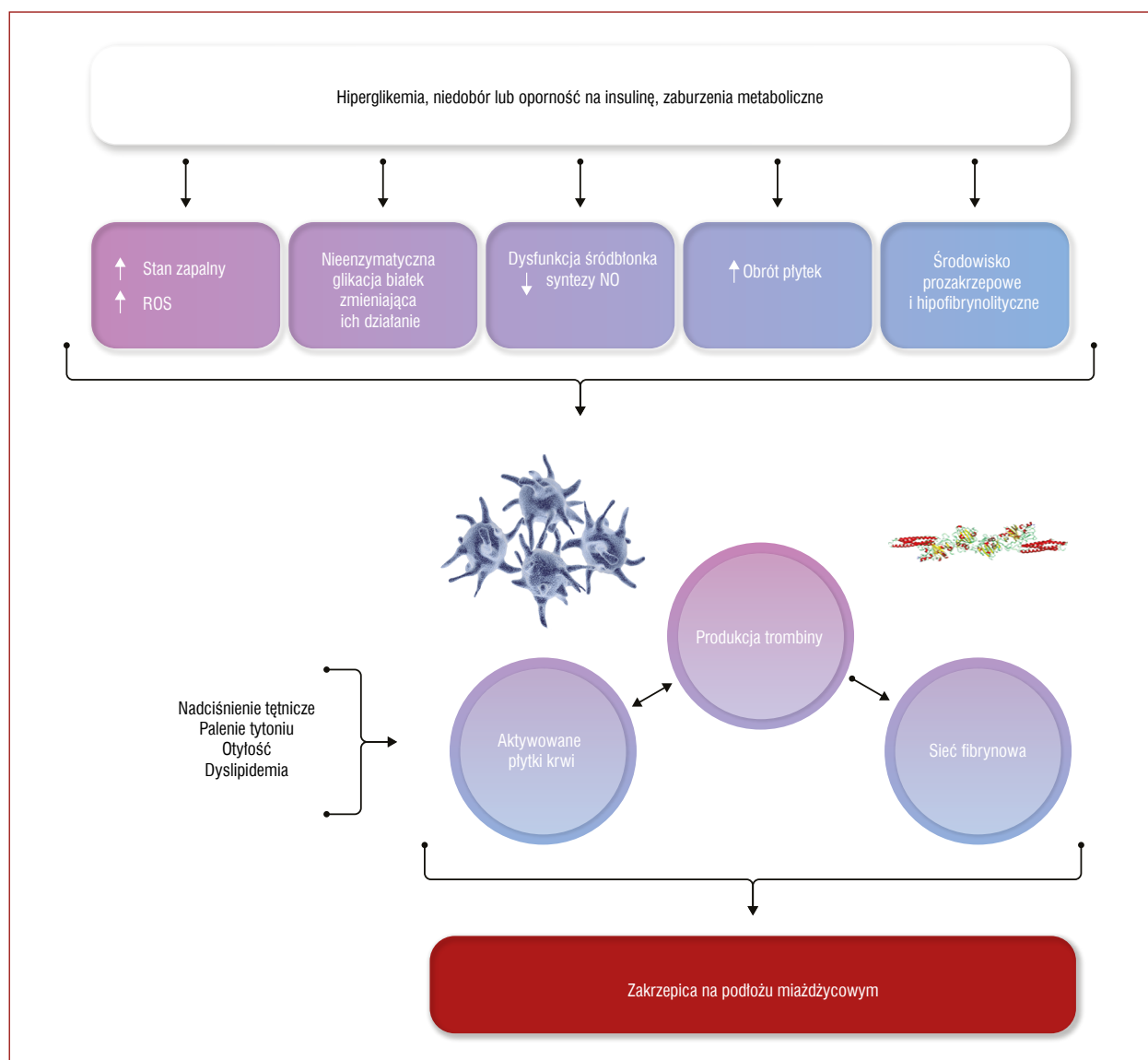
Największa metaanaliza obejmująca 95 000 danych indywidualnych uczestników (IPD, *individual participant data*) z przeciętnym ryzykiem CV (0,57% MACE/rok) z sześciu RCT objęła 3818 (4%) pacjentów chorych na cukrzycę. W całej kohorcie kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w małych dawkach znacząco obniżył występowanie MACE w porównaniu z grupą kontrolną (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR, *absolute risk reduction*] 0,06%/rok; $P = 0,0001$), jednocześnie zwiększając ryzyko poważnych krwawień pozaczaszkowych (0,10% vs. 0,07%/rok; bez-

względny wzrost ryzyka 0,03%/rok; $P < 0,0001$; suplement dostępny *online*, tabela S11) [291]. Podobny proporcjonalny profil korzyści do ryzyka zaobserwowano także w podgrupie chorych na cukrzycę (suplement dostępny *online*, tabela S11).

Badanie ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) było największym RCT o odpowiedniej mocy i kontrolowanym placebo, w którym oceniano stosowanie niskich dawek ASA u pacjentów z T1DM lub T2DM ($n = 15\,480$) bez ewidentnej CVD [292]. W ciągu 7,4 roku ASA istotnie zmniejszyło liczbę poważnych zdarzeń naczyniowych w porównaniu z placebo (odpowiednio 8,5% vs. 9,6%; RR 0,88; 95% CI, 0,79–0,90; $P = 0,01$; liczba potrzebna do wyleczenia [NNT, *number needed to treat*] 91; suplement dostępny *online*, tab. S11), ze względu na korzyść podobną do tej określonej na podstawie poprzednich metaanaliz [291]. Krwawienie typu 3–5 według *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) (suplement dostępny *online*, ryc. S6) wystąpiło u 4,1% w porównaniu z 3,2% pacjentów odpowiednio w grupie ASA i w grupie placebo (RR 1,29; 95% CI, 1,09–1,52; $P = 0,003$; liczba potrzebna do wyrządzenia szkody [NNH, *number needed to harm*] 111). Nadmierne krwawienia związane ze stosowaniem ASA dotyczyły głównie przewodu pokarmowego, bez różnic w zakresie krwawień prowadzących do zgonu, krwawień wewnętrznych i dotyczących gałki ocznej. Stosunek NNT/NNH wynosił 0,8. Wstępnie określona analiza podgrup oparta na wyjściowej ocenie ryzyka naczyniowego była spójna z całą populacją (suplement dostępny *online*, rycina S7).

W badaniu ASCEND zaobserwowano korzyść ze stosowania ASA w połączeniu ze statynami (75% pacjentów) i/lub lekami hipotensyjnymi (ok. 60% pacjentów) [292]. Zgodnie z wynikami ostatniej metaanalizy opartej na IPD, obejmującej 18 162 pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka CV i bez wcześniejszej ASCVD (ryzyko 1,7%/rok), wykazano istotne korzyści ze stosowania małych dawek ASA, dodawanych do stosowanych leków hipolipemizujących lub hipotensyjnych. Zaobserwowano to również w podgrupie pacjentów z cukrzycą (suplement dostępny *online*, tab. S11) [293].

Analiza okresu obserwacji badania ASCEND trwającego 9,2 roku wykluczyła szkodliwy wpływ ASA na wystąpienie otępienia, z tendencją do redukcji jego ryzyka (HR 0,89; 95% CI, 0,75–1,06), co zostało potwierdzone w metaanalizie



Rycina 11. Mechanizmy przyczyniające się do zmienionej aktywacji płytek krwi i zakrzepicy na podłożu miażdżycowym u pacjentów z cukrzycą

Rycina przedstawia główne czynniki wpływające na aktywację płytek krwi prowadzącą do zakrzepicy na podłożu miażdżycowym u pacjentów z cukrzycą. Środowisko zapalne, zmiany metaboliczne, dysfunkcja śródbłonna i zmieniony obrót płytek krwi skutkują obecnością populacji płytek krwi charakteryzującej się zwiększoną aktywacją, zwiększonym wytwarzaniem trombiny i supresją układu fibrynolitycznego. Uwalnianie trombiny przez płytki krwi oraz tworzenie jej *de novo* poprzez aktywację szlaku krzepnięcia dodatkowo wzmacniają aktywację płytek krwi i powodują tworzenie sieci fibrynowej, odgrywając w ten sposób kluczową rolę w zwiększaniu ryzyka zakrzepicy u osób chorych na cukrzycę

Skróty: ↑ — wzrost; ↓ — zmniejszenie; NO, tlenek azotu; ROS, reaktywne formy tlenu [289, 290]

trzech dużych RCT dotyczących profilaktyki pierwotnej (HR 0,92; 95% CI, 0,84–1,01; $P = 0,09$) [294].

Obszerne dane obserwacyjne i prospektywne sugerują wykorzystanie CAC jako nieinwazyjnego biomarkera umożliwiającego identyfikację bezobjawowych pacjentów z największym ryzykiem ASCVD lub rewaskularyzacji, z cukrzycą lub bez cukrzycy, którzy mogą w dużym stopniu odnieść korzyści ze stosowania ASA [295]. W trwających badaniach sprawdza się przydatność punktacji CAC i powiązanych z nią wartości progowych w poprawie pro-

filaktyki pierwotnej, w tym u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą [296–298].

Podsumowując, u pacjentów chorych na cukrzycę, bez objawowej ASCVD ani rewaskularyzacji w wywiadzie, można rozważyć podanie ASA (75–100 mg raz na dobę) w celu zapobiegania pierwszemu poważnemu zdarzeniu naczyniowemu. Jednakże u pacjentów chorych na cukrzycę z bezobjawową ASCVD (w tym udokumentowaną CAD potwierdzoną w badaniu obrazowym) oraz większym ryzykiem CV średnia korzyść z hamowania płytek krwi

przez ASA może być większa, dlatego konieczna jest indywidualizacja leczenia.

5.6.2. Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub po rewaskularyzacji bez wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

5.6.2.1. Przewlekłe zespoły wieńcowe

Pacjenci z cukrzycą i udokumentowaną istotną CAD lub po wcześniejszej rewaskularyzacji są obciążeni bardzo dużym ryzykiem CV, dlatego zaleca się stosowanie małych dawek ASA (75–100 mg raz na dobę), chociaż brakuje RCT *ad hoc* [48, 299]. Zarówno badanie ADAPTABLE (*Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term*), jak i CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*) wykazały porównywalną skuteczność niższej dawki (75–100 mg raz na dobę) i trzy do czterokrotnie wyższej (300–325 mg raz na dobę) dawki ASA zarówno w przewlekłym zespole wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*), jak i ACS [300, 301].

Klopidogrel stanowi alternatywę u pacjentów nietolerujących ASA lub można go łączyć z ASA w małych dawkach (klopidogrel 75 mg raz na dobę i ASA 75–100 mg raz na dobę) w ramach podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) u pacjentów z CCS poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*).

W badaniu THEMIS (*Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania tikagreloru, inhibitora P2Y₁₂ (60 mg dwa razy na dobę) lub placebo do ASA (75–150 mg raz na dobę) u 19 220 pacjentów z cukrzycą, po przebytych PCI, pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass graft*) lub z udokumentowanym zwężeniem (≥50%) w co najmniej jednej tętnicy wieńcowej oraz brakiem wcześniejszego zawału serca lub udaru (suplement dostępny *online*, tab. S11) [302]. W ciągu okresu obserwacji o medianie trwania 3,3 roku główny punkt końcowy dotyczący skuteczności, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar, wykazał marginalne zmniejszenie RR o 10% w przypadku stosowania tikagreloru w porównaniu z placebo, podczas gdy według kryteriów TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) znacznie wzrosło ryzyko krwawień poważnych, jak i wewnątrzczaszkowych. Wstępnie określone podgrupy po CABG lub wcześniejszej PCI wykazały profil korzyści i ryzyka spójny z całą grupą badaną [302, 303]. Stosunek NNT/NNH wynosił 1,5. Zatem, w tym przypadku dodawanie tikagreloru do ASA wiąże się z niekorzystnym profilem korzyści oraz ryzyka.

Do badania COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) włączono 27 395 pacjentów ze stabilną ASCVD (przebyty zawał mięśnia sercowego, objawowa CAD i/lub PAD). Stosowanie małej

dawki ASA w połączeniu z bardzo małą dawką rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy na dobę) dawało lepsze efekty niż ASA i placebo w zapobieganiu MACE (odpowiednio 4,1% vs. 5,4%; HR 0,76; 95% CI, 0,66–0,86; $P < 0,001$; NNT 77) [304]. W grupie badanej wzrosło ryzyko poważnego krwawienia, określonego zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), ale nie krwawienia śmiertelnego lub wewnątrzczaszkowego (1,9% w porównaniu z 3,1%; HR 1,70; 95% CI, 1,40–2,05; $P < 0,001$; NNH 83), przy stosunku NNT/NNH wynoszącym 0,9 (suplement dostępny *online*, rycina S7). Proporcjonalny stosunek korzyści do ryzyka w podgrupie chorych na cukrzycę (38% wszystkich pacjentów) był podobny jak w całej populacji. Na podstawie tych danych należy rozważyć dodanie bardzo małych dawek rywaroksabanu do małych dawek ASA w celu długoterminowej profilaktyki poważnych zdarzeń naczyniowych u pacjentów z cukrzycą i CCS lub objawową PAD bez dużego ryzyka krwawienia [304, 305]. Dostępne są dane dotyczące maksymalnie 47 miesięcy stosowania ASA w połączeniu z bardzo małą dawką rywaroksabanu. Po tym czasie decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować indywidualnie i regularnie oceniać ryzyko zakrzepicy i krwawienia.

5.6.2.2 Ostry zespół wieńcowy

5.6.2.2.1. Postępowanie okołozabiegowe

Postępowanie okołozabiegowe u pacjentów z ACS lub poddawanych PCI, które może obejmować stosowanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa, kangreloru, heparyny lub bivalirudyny, zostało szczegółowo opisane w Wytycznych ESC/Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) z 2018 r. dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [299, 306–308].

5.6.2.2.2. Postępowanie po zabiegu

U pacjentów z ACS poddawanych PCI, 12-miesięczna DAPT, obejmująca leczenie małymi dawkami ASA i prasugrelem lub tikagrelem była skuteczniejsza niż DAPT z klopidogrelem w podgrupie chorych na cukrzycę w odpowiednich RCT, przy profilu korzyści i ryzyka podobnym jak w całej populacji objętej badaniem (suplement dostępny *online*, tab. S12–13) [309–312]. Ze względu na ograniczenia analizy podgrup, u pacjentów z cukrzycą otrzymujących DAPT z małymi dawkami ASA i prasugrelem profil korzyści do ryzyka był zazwyczaj korzystniejszy [312]. Otwarte badanie ISAR-REACT 5 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment, Wewnątrzwieńcowe stentowanie i leczenie przeciwkrzepliwie: wczesne działanie w leczeniu choroby wieńcowej*) objęło 4018 pacjentów z ACS, którzy poddani zostali randomizacji do grup otrzymujących prasugrel lub tikagrelor dodany do ASA [313]. Prasugrel był skuteczniejszy od tikagreloru w zmniejszaniu MACE bez zwiększania ryzyka poważnych

krwawień, z podobnym skutkiem w podgrupie pacjentów z cukrzycą ($n = 892$; 22%; suplement dostępny *online*, tab. S12) [313].

Zatem DAPT, czyli ASA w małych dawkach połączony z prasugrelem lub tikagrelom, są preferowane względem DAPT z kłopidogrelem u pacjentów z cukrzycą i ACS (suplement *online*, tabela S12) [309–312], chyba że u pacjenta występuje bardzo duże ryzyko krwawienia. Warto zauważyć, że u pacjentów z T2DM wytwarzanie aktywnego metabolitu kłopidogrelu jest zmniejszone w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (suplement dostępny *online*, rozdz. 2.7) [323, 324]. Warto zauważyć, że przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe stanowi przeciwwskazanie do stosowania zarówno prasugrelu, jak i tikagreloru.

U pacjentów z cukrzycą i ACS, u których nie wykonuje się rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, zaleca się DAPT, obejmujący ASA (75–100 mg dziennie) i inhibitor receptora P2Y₁₂, najlepiej tikagrelor zamiast kłopidogrelu, przez 12 miesięcy [314, 315].

5.6.2.2.3. Przedłużenie stosowania DAPT po ACS

Badanie GLOBAL-LEADERS (*A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation*) nie wykazało lepszej skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tikagreloru w monoterapii przez 24 miesiące po ACS w porównaniu ze standardową 12-miesięczną DAPT, a następnie 12-miesięczną niskodawkową terapią ASA w monoterapii w kohorcie ogólnej i wśród chorych na cukrzycę (25% wszystkich pacjentów) [316].

W badaniu PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin*) porównywano długotrwałą terapię tikagrelom (60 lub 90 mg dwa razy na dobę) z placebo dodanym do małych dawek ASA u pacjentów, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego od 1 roku do 3 lat przed włączeniem do badania i z dodatkowymi czynnikami ryzyka CV [317]. Stosowanie tikagreloru w zmniejszonej dawce (60 mg) w porównaniu z placebo zmniejszało występowanie MACE (odpowiednio 7,77% vs. 9,04%; HR 0,84; 95% CI, 0,74–0,95; $P = 0,004$; NNT 79), bez heterogeniczności w odniesieniu do podgrupy chorych na cukrzycę, natomiast istotnie zwiększało ryzyko poważnego krwawienia według TIMI (odpowiednio 2,3% vs. 1,06%; HR 2,32; 95% CI, 1,68–3,21; NNH 81), duszności, poważnych zdarzeń niepożądanych i częstości odstawienia leku. Na podstawie tych danych należy rozważyć przedłużenie DAPT powyżej 12 miesięcy, do 3 lat, u pacjentów z cukrzycą, którzy tolerowali DAPT bez wystąpienia poważnego krwawienia [63, 317, 318]. Mediana czasu obserwacji we wszystkich badaniach dotyczących przedłużonego stosowania DAPT w pełnej dawce wyniosła 18 miesięcy (przedział międzykwartylowy 12–24 miesięcy), przy maksymalnej ekspozycji na DAPT nie dłuższej niż 36 miesięcy [318]. Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności DAPT z tikagrelom w zmniejszonej dawce stosowanej przez

okres dłuższy niż 3 lata, szczególnie biorąc pod uwagę związek tego połączenia ze znacznym wzrostem ryzyka poważnych krwawień według TIMI (suplement dostępny *online*, rycina S6) [317, 319].

5.6.2.2.4. Skrócenie lub deeskalacja DAPT po ACS w cukrzycy

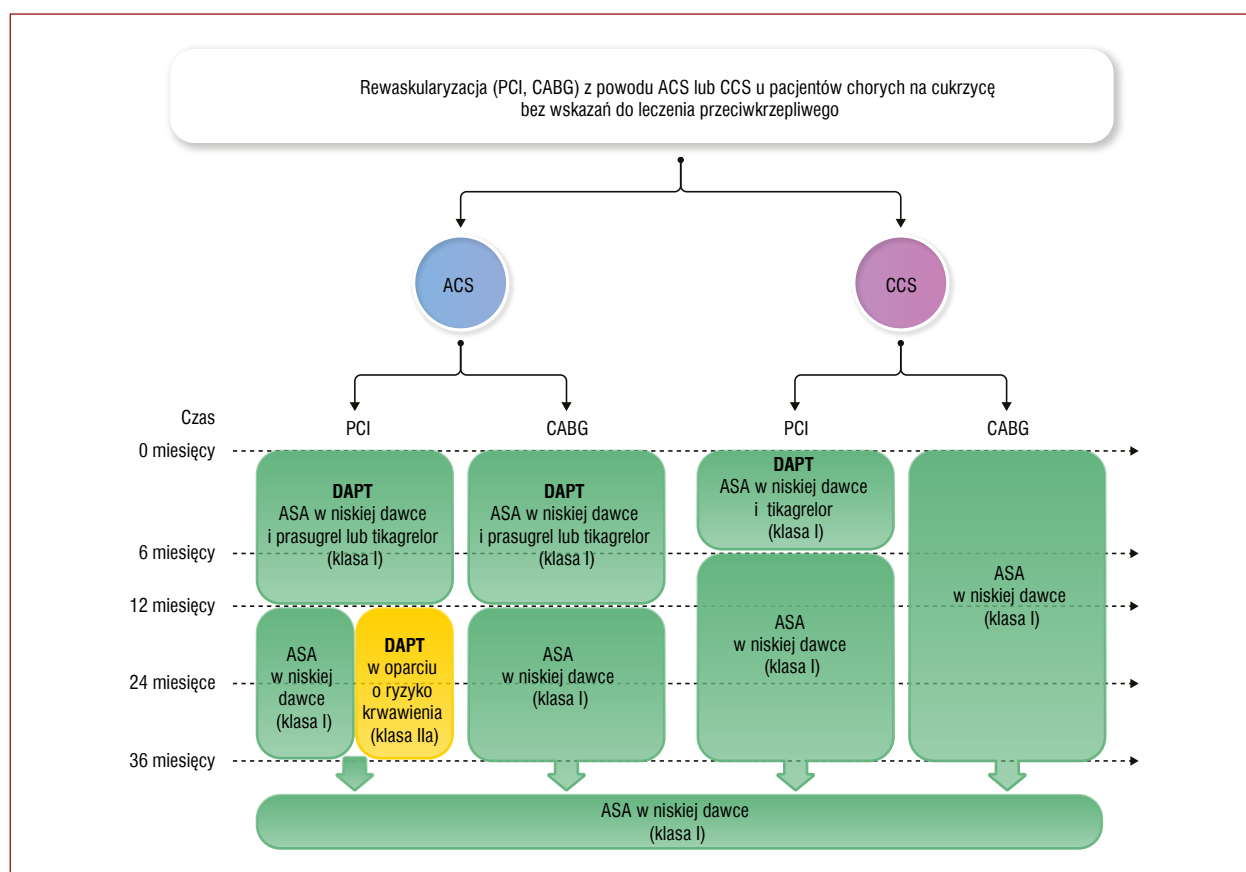
Żadne dowody nie przemawiają za skróceniem lub deeskalacją DAPT po ACS u pacjentów chorych na cukrzycę, ponieważ RCT dotyczące krótszego czasu trwania DAPT z następczą monoterapią ASA lub inhibitorem P2Y₁₂ są stosunkowo małe, często zaprojektowane celem wykazania równoważności pod względem skuteczności, mają stosunkowo małą wartość i szeroki zakres kryteriów równoważności. Ponadto w tych RCT w głównych punktach końcowych połączono ryzyko niewielkich krwawień z tradycyjnymi wynikami skuteczności, w ocenie skuteczności objęto nie tylko MACE, a podgrupy chorych na cukrzycę obejmowały mniej pacjentów i zdarzeń, szczególnie w przypadku głównych twardych punktów końcowych (suplement dostępny *online*, tabela S13) [320, 321]. Co więcej, w dużych RCT nie wykazano wyższości zastosowania rutynowych badań czynności płytek krwi w prowadzeniu terapii przeciwplatekowej po PCI [322, 322a]. Warto zauważyć, że badanie TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndrome*) „deeskalujące” hamowanie P2Y₁₂ z użyciem prasugrelu do kłopidogrelu po 2 tygodniach DAPT na podstawie badań czynności płytek krwi wykazało, że górna granica HR dla MACE wynosi 1,93 w podgrupie chorych na cukrzycę (HR 1,17; 95% CI, 0,71–1,93). Co więcej, w podgrupach z cukrzycą w porównaniu z grupą bez cukrzycy w grupie „deeskalowanej” liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była istotnie większa (HR 2,42; 95% CI, 0,61–9,67; $P_{int} = 0,04$), co sugeruje szkodliwość deeskalacji w porównaniu ze standardową zalecaną DAPT [321]. Ponadto u pacjentów chorych na cukrzycę wytwarza się mniej aktywnego metabolitu kłopidogrelu, co powoduje mniejsze hamowanie płytek krwi (suplement dostępny *online*, rozdz. 2.7) [323, 324].

Dlatego też nie zaleca się skracania lub deeskalacji DAPT do poniżej 12 miesięcy u pacjentów chorych na cukrzycę w okresie 12 miesięcy po ACS. Aktualne dowody nie przemawiają za badaniem czynności płytek krwi w celu dostosowania DAPT.

Rycina 12 podsumowuje zalecenia dotyczące pacjentów z cukrzycą i ACS lub CCS poddawanych PCI lub CABG.

5.6.3. Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym i/lub po rewaskularyzacji wymagający długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

U pacjentów wymagających długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (OAC, *oral anticoagulant*, np. u pacjentów z AF) poddawanych PCI z powodu ACS lub CCS, DAPT z kłopidogrelem łączy się z OAC w pełnej dawce (potrójna terapia przeciwzakrzepowa [TAT, *triple*



Rycina 12. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego u chorych na cukrzycę z ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej lub pomostowaniu aortalno-wieńcowemu bez wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; ASA, kwas acetylosalicylowy; CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; DAPT, podwójna terapia przeciwplatekowa; PCI, przezskórna interwencja wieńcowa

Tabela zaleceń 13. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z cukrzycą i ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym bez wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z cukrzycą i przebyłym MI lub po rewaskularyzacji (CABG lub stentowanie) zaleca się ASA w dawce 75–100 mg raz na dobę [291, 325, 326]	I	A
U pacjentów z ACS i cukrzycą poddawanych PCI oprócz ASA (75–100 mg raz na dobę) zaleca się podawanie inhibitora receptora P2Y ₁₂ (tikagrelor lub prasugrel) przez 12 miesięcy [310–312, 314]	I	A
Klopidogrel w dawce 75 mg raz na dobę po odpowiednim wysyceniu (np. 600 mg lub przez co najmniej 5 dni leczenia podtrzymującego) jest zalecany jako dodatek do ASA przez 6 miesięcy po wszczepieniu stentu wieńcowego u pacjentów z CCS, niezależnie od typu stentu, chyba że wskazane jest skrócenie leczenia ze względu na ryzyko lub wystąpienie krwawienia zagrażającego życiu [327–332]	I	A
Klopidogrel zaleca się jako alternatywę w przypadku nietolerancji ASA [333]	I	B
U pacjentów z cukrzycą i ACS leczonych DAPT, poddawanych CABG i nie wymagających długotrwałej terapii OAC, zaleca się wznowienie leczenia inhibitorem receptora P2Y ₁₂ zaraz po operacji, gdy tylko zostanie to uznane za bezpieczne, i kontynuowanie go do 12 miesięcy [315, 334, 335]	I	C
U chorych na cukrzycę, którzy tolerowali DAPT bez poważnych powikłań krwotocznych, należy rozważyć przedłużenie DAPT powyżej 12 miesięcy po ACS do 3 lat ^c [317, 318, 336]	IIa	A
U pacjentów z cukrzycą i CCS lub objawową PAD bez dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć dodanie bardzo małych dawek rywaroksabanu ^d do małych dawek ASA w celu długotrwałego zapobiegania poważnym zdarzeniom naczyniowym [304, 305]	IIa	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cW przypadku tikagreloru należy stosować zmniejszoną dawkę (60 mg dwa razy na dobę) [317]; ^dRiwaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; ASA, kwas acetylosalicylowy; CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; DAPT, podwójna terapia przeciwplatekowa; PAD, choroba tętnic obwodowych; PCI, przezskórna interwencja wieńcowa

Tabela zaleceń 14. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na cukrzycę z ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym i/lub po przeszłokrwotocznej interwencji wieńcowej wymagających długotrwałego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z AF otrzymujących leczenie przeciwplateletowe, kwalifikujących się do leczenia przeciwzakrzepowego i bez przeciwwskazań, zamiast VKA zaleca się stosowanie NOAC [339, 340, 343]	I	A
U pacjentów z ACS lub CCS i cukrzycą poddawanych wszczęciu stentu wieńcowego i ze wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego zaleca się potrójną terapię małymi dawkami ASA, kłopidogrelem i OAC przez co najmniej 1 tydzień, a następnie terapię podwójną OAC i pojedynczym, doustnym lekiem przeciwplateletowym [339–342, 344, 345]	I	A
U pacjentów z ACS lub CCS i cukrzycą poddawanych wszczęciu stentu wieńcowego i ze wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego należy rozważyć przedłużenie terapii potrójnej małymi dawkami ASA, kłopidogrelem i OAC do 1 miesiąca, jeśli ryzyko zakrzepicy przewyższa ryzyko krwawienia w indywidualnym przypadku pacjenta [341–344]	IIa	C
U pacjentów z ACS lub CCS i cukrzycą poddawanych wszczęciu stentu wieńcowego i ze wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego można rozważyć przedłużenie terapii potrójnej małymi dawkami ASA, kłopidogrelem i OAC do 3 miesięcy, jeśli ryzyko zakrzepicy przewyższa ryzyko krwawienia w indywidualnym przypadku pacjenta [341–344]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cPrzeciwwskazaniami do stosowania NOAC są: proteza mechaniczna zastawki serca, zwężenie zastawki mitralnej i klirens kreatyniny poniżej zatwierdzonego progu dla konkretnego NOAC

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; NOAC, doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K; OAC, doustny antykoagulant; PCI, przeszłokrwotoczna interwencja wieńcowa; VKA, antagonisty witaminy K.

antithrombotic therapy). Skojarzone leki przeciwzakrzepowe, choć skuteczne, zwiększają ryzyko poważnego krwawienia [337, 338]. W RCT porównano TAT z podwójną terapią przeciwzakrzepową (DAT, *double antithrombotic therapy*) łączącą OAC głównie z kłopidogrelem u pacjentów z AF i ACS lub po PCI (suplement dostępny *online*, tab. S14). Te RCT mają pewne wspólne cechy: głównym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa jest krwawienie o nasileniu umiarkowanym do dużego, często definiowane według BARC (suplement dostępny *online*, rycina S7); skuteczność (w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, a także rewaskularyzacja i/lub zakrzepica w stencie) jako drugorzędowy punkt końcowy, często z oceną równowagi; stosunkowo krótki okres obserwacji (6–14 miesięcy) oraz ograniczona wielkość próby obejmująca niewielu pacjentów chorych na cukrzycę (28%–37% pomiędzy RCT; suplement dostępny *online*, tab. S14) [339–342]. Dlatego te RCT nie mają wystarczającej mocy, aby ocenić zarówno skuteczność DAT, jak i bezpieczeństwo w zakresie dużych krwawień związanych ze stosowaniem TAT u pacjentów z cukrzycą. Co więcej, dwie metaanalizy sugerują znacznie wyższe wskaźniki zawału serca i zakrzepicy w stencie w przypadku DAT w porównaniu z TAT (suplement dostępny *online*, tabela S14) [343, 344]. Brak wysokiej jakości dowodów dotyczących skuteczności, metaanalizy wskazujące na pewne szkodliwe skutki oraz związane z tym duże ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko zakrzepicy w stencie u pacjentów z cukrzycą wskazują, że czas trwania TAT należy ostrożnie i systematycznie oceniać pod kątem ryzyka zakrzepicy i krwawienia indywidualnie u każdego pacjenta chorego na cukrzycę.

5.6.4. Zapobieganie krwawieniom z przewodu pokarmowego

Duże badania obserwacyjne lub bezpośrednie porównawcze RCT wykazują podobną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i spoza niego w przypadku stosowania pojedynczej terapii przeciwplateletowej (SAPT, *single antiplatelet therapy*) z małymi dawkami ASA lub inhibitora P2Y₁₂ (kłopidogrel lub tikagrelor) [337, 338, 346–350]. Zatem krwawienie z błony śluzowej przewodu pokarmowego wydaje się spowodowane wcześniejszymi zmianami w błonie śluzowej w połączeniu z hemostazą pierwotną zaburzoną wtórnie do hamowania płytek krwi, a nie związane ze stosowaniem specyficznego leku przeciwplateletowego. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że leki gastroprotektoryjne znacząco zmniejszają ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących jednolekową lub złożoną terapię przeciwzakrzepową [351]. Korzyść tę zaobserwowano również w przypadku wcześniej określonej podgrupy 6732 pacjentów chorych na cukrzycę w badaniu COMPASS, co jest spójne z wynikami dużych badań populacyjnych dotyczących inhibitorów pompy protonowej i OAC (albo antagonistów witaminy K [VKAs, *vitamin K antagonist*], albo doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K [NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*]) [352]. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, złożone ryzyko zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, choroby wieńcowej i ostrego niedokrwienia kończyn było podobne w przypadku pantoprazolu i placebo, podobnie jak częstość występowania nowo rozpoznanej cukrzycy [337, 351–355].

Tabela zaleceń 15. Zalecenia dotyczące gastroprotekcji u chorych na cukrzycę przyjmujących leki przeciwzakrzepowe

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego [337, 347, 348, 351–353, 355]	I	A
W przypadku stosowania pojedynczego leku przeciwkrwotoczowego lub przeciwzakrzepowego należy rozważyć zastosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego, biorąc pod uwagę ryzyko krwawień u konkretnego pacjenta [338, 347, 348, 351, 352]	IIa	A
W przypadku stosowania klopidogrelu nie zaleca się stosowania omeprazolu i esomeprazolu w celu ochrony żołądka [356]	III	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

5.7. Wieloczynnikowe podejście do zarządzania czynnikami ryzyka w cukrzycy

Optymalne zarządzanie czynnikami ryzyka i stylem życia, a także wczesna identyfikacja i leczenie chorób współistniejących stanowią podstawę leczenia T2DM [357–359]. Dane ze Szwedzkiego Krajowego Rejestru Cukrzycy ujawniły wyraźny związek między poprawą wyników klinicznych a każdym czynnikiem ryzyka utrzymanym w zakresie docelowym (HbA1c, LDL-C, albuminuria, palenie i SBP) [360]. U pacjentów z chorobą w stadium zaawansowanym, np. T2DM ze stwierdzoną mikroalbuminurią, zastosowanie intensywnej, ukierunkowanej na cel, wieloczynnikowej terapii (badanie Steno-2; cele: HbA1c <6,5%, cholesterol całkowity <4,5 mmol/l [175 mg/dl] i BP <130/80 mm Hg) skutkowało o 50% mniejszą liczbą zdarzeń mikro- i makronaczyniowych po 7,8 roku obserwacji [361]. Długoterminowa obserwacja (21 lat od punktu początkowego) wykazała istotne zmniejszenie występowania schyłkowej niewydolności nerek w połączeniu ze zgonem (HR 0,53; 95% CI, 0,35–0,80), a ryzyko hospitalizacji z powodu HF zmniejszyło się o 70% [362]. Ogólnie rzecz biorąc, spowodowało to wydłużenie przewidywanej długości życia o 7,9 roku [363].

Podobnych pozytywnych efektów nie zaobserwowano w klinicznych badaniach interwencyjnych dotyczących zintensyfikowanego, wieloczynnikowego leczenia T2DM w podstawowej opiece zdrowotnej i na wczesnym etapie choroby. Badanie ADDITION (*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care*) wykazało, że występowanie zdarzeń mikro- i makronaczyniowych nie uległo istotnej redukcji po 5 lub 10 latach (odpowiednio 17% i 13% redukcji), podczas gdy interwencja jedynie nieznacznie poprawiła stężenie HbA1c [364, 365]. Zgodnie z wynikami badania J-DOIT3 (*Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases*) u pacjentów z T2DM w wieku 45–69 lat poddanych intensywnemu leczeniu ujawniono nieznaczną tendencję w kierunku zmniejszenia występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, rewaskularyzacja lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny; HR 0,81; 95% CI, 0,63–1,04; $P = 0,094$) w porównaniu z za-

stosowaniem terapii konwencjonalnej [366]. Analizy *post hoc* wykazały, że zmniejszeniu uległy jedynie zdarzenia naczyniowo-mózgowe (HR 0,42; 95% CI, 0,24–0,74; $P = 0,002$), natomiast nie zaobserwowano różnic w przypadku zgonów z dowolnej przyczyny i zdarzeń wieńcowych. Ponadto badanie Look AHEAD, w którym wprowadzono interwencję dotyczącą stylu życia u pacjentów z otyłością i T2DM z 10-letnim okresem obserwacji, nie wykazało redukcji występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego [56].

Kluczowymi problemami w optymalnym leczeniu pacjentów z T2DM i CVD są: niski wskaźnik wykrywalności T2DM u pacjentów z CVD, niski odsetek skierowań do specjalistów diabetologii oraz trudność w długotrwałym stosowaniu się do zaleceń dotyczących przyjmowania leków lub zmian w stylu życia w tej grupie pacjentów. Badanie ankietowe EUROASPIRE V wykazało, że u wielu pacjentów z CVD (29,7%) rozpoznano cukrzycę, podczas gdy u 41,1% pacjentów z nierozpoznaną T2DM występował nieprawidłowy poziom glikemii [367]. Spośród pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą 31% zalecono zgłoszenie się do poradni diabetologicznej, choć zgłosiło się tam tylko 24% respondentów. Jedynie 58% pacjentów z nieprawidłową glikemią przepisano wszystkie leki kardioprotekcyjne, a stosowanie inhibitorów SGLT2 lub GLP-1 RA było ograniczone (odpowiednio 3% i 1%) [367]. Docelowe ciśnienie krwi <140/90 mm Hg osiągnięto jedynie u 61% pacjentów z nowo wykrytą T2DM i u 54% pacjentów z wcześniej rozpoznaną T2DM [34]. Docelowy poziom LDL-C <1,8 mmol/l osiągnięto odpowiednio jedynie u 18% i 28% pacjentów. Zostało to uzasadnione niskim odsetkiem przepisywania kombinacji wszystkich leków kardioprotekcyjnych (leki przeciwkrwotoczowe, beta-adrenolityki, inhibitory RAS i statyny), tylko u 55% pacjentów z nowo wykrytą T2DM i u 60% pacjentów z wcześniej rozpoznaną T2DM [34]. Koncepcja polipigułki, np. zawierającej aspirynę, ramipryl i atorwastatynę, może zatem poprawiać rokowanie kliniczne w ramach wtórnej profilaktyki sercowo-naczyniowej [368].

Co więcej, przestrzeganie zaleceń dotyczących zmiany stylu życia maleje z czasem, a po roku masa ciała zaczyna stale wzrastać [56]. W celu pokonania niepowodzeń w stosowaniu się do zaleceń w Wytycznych ESC 2021 dotyczących zapobiegania chorobom układu sercowo-naczy-

Tabela zaleceń 16. Zalecenia dotyczące wieloczynnikowego podejścia u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobami układu sercowo-naczyniowego i bez nich

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się wczesną identyfikację i leczenie czynników ryzyka oraz chorób współistniejących [357, 358]	I	A
Zaleca się wieloczynnikowe podejście do leczenia T2DM z uwzględnieniem celów leczenia [361]	I	B
Zaleca się wielodyscyplinarne podejście behawioralne, które łączy wiedzę i umiejętności różnych opiekunów [104, 380]	I	C
Należy rozważyć stosowanie zasad rozmowy motywacyjnej, aby wywołać zmiany w zachowaniu [372–374]	Ila	C
Można rozważyć stosowanie metod telezdrowia w celu poprawy profilu ryzyka [378, 379]	Ilb	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skrót: T2DM, cukrzyca typu 2

niowego w praktyce klinicznej przedstawiono stopniowe podejście do leczenia czynników ryzyka i intensyfikacji leczenia, aby pomóc lekarzom i pacjentom w dążeniu do osiągnięcia wartości docelowych w zakresie czynników ryzyka, biorąc pod uwagę profile i preferencje pacjentów. Cele te powinny stanowić część wspólnego procesu decyzyjnego z udziałem pracowników służby zdrowia i pacjentów [48]. To etapowe podejście rozpoczyna się od oceny ryzyka CVD u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę, w tym stanu glikemii i profilu czynników ryzyka związanych ze stylem życia (ryc. 13). Stratyfikację ryzyka CVD należy dostosować indywidualnie ze względu na choroby współistniejące, np. CAD, HF, AF lub PAD, a także wiek, kruchość i płeć. Obejmuje to dyskusję na temat indywidualnych preferencji pacjenta, zwłaszcza dotyczących stylu życia i potencjalnych korzyści z leczenia. Szczególnie w dziedzinie T2DM badania wykazały korzyści wynikające ze stopniowego podejścia do intensyfikacji leczenia. Wydaje się, że przy takim podejściu osiągnięcie celów leczenia jest podobne, skutki uboczne są mniejsze, a satysfakcja pacjentów znacznie wyższa [369, 370]. Dowody potwierdzające te wnioski pochodzą z badania Italian Diabetes and Physical Study 2, które wykazało, że strategia interwencji behawioralnej skutkowałą trwałym wzrostem aktywności fizycznej i skróceniem czasu spędzanego w pozycji siedzącej wśród pacjentów z T2DM w porównaniu ze standardową opieką [371].

Aby osiągnąć wysoki stopień przestrzegania zaleceń i optymalizację celów leczenia, kluczową jest komunikacja między lekarzem a pacjentem, obejmująca spersonalizowane podejście wyjaśniające tło i cele poprawiające zrozumienie i zachęcające do zmiany stylu życia i przestrzegania farmakoterapii. Oprócz samej jednostki chorobowej, w tym jej objawów, zdolność pacjenta do przyjęcia zdrowego stylu życia zależy od indywidualnych czynników poznawczych i emocjonalnych, poziomu wykształcenia, czynników społeczno-ekonomicznych i zdrowia psychicznego. Postrzegana podatność na chorobę i przewidywana dotkliwość konsekwencji są również ważnymi komponentami motywacji chorych [372]. Pacjentów można zachęcać wywiadem motywacyjnym, obejmującym OARS (*Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing*, pytania Otwarte, Afirmację, Refleksyjne Słu-

chanie i Podsumowywanie), oraz techniką wyznaczania celów SMART (*Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely*, szczegółowy, mierzalny, osiągalny, realistyczny i terminowy) [372–374]. Zaleca się wielodyscyplinarne podejście behawioralne, które łączy wiedzę i umiejętności różnych opiekunów [104]. Dodanie ćwiczeń fizycznych w połączeniu ze wsparciem psychologicznym do zaleceń dietetycznych jest skuteczniejsze niż sama edukacja dietetyczna [375]. Ocena występowania depresji i jej objawów jest ważna u pacjentów z CVD i T2DM, ponieważ ich odpowiednie leczenie poprawia przestrzeganie zaleceń [376, 377].

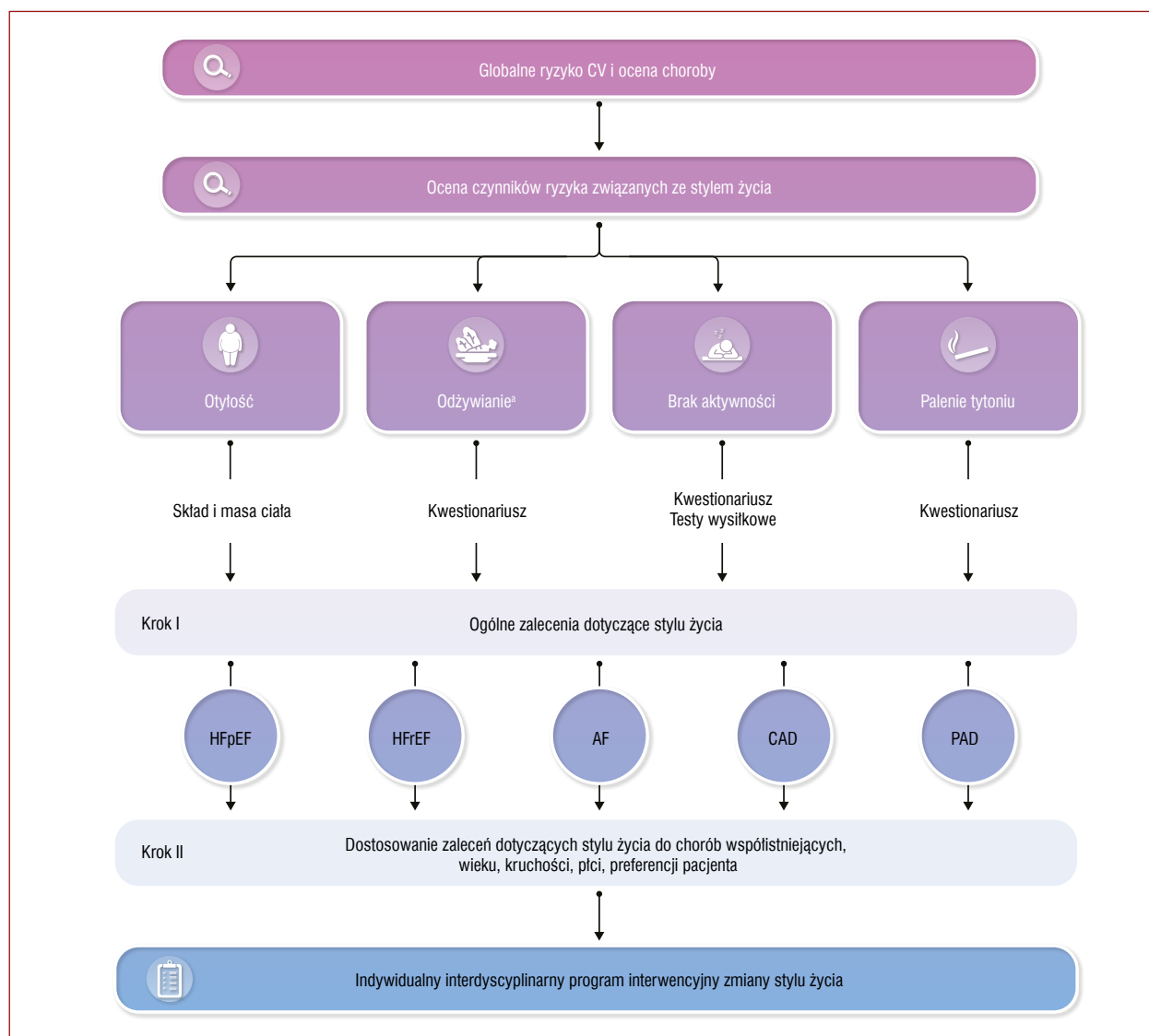
Aplikacje na telefony komórkowe mogą poprawić zarówno stosowanie się do farmakoterapii, jak i wdrażanie zmian behawioralnych, ale potrzebnych jest więcej dowodów, zwłaszcza dotyczących pacjentów z CVD i T2DM [378]. W kwestii metody edukacji forma indywidualna jest skuteczniejsza niż edukacja bezpośrednia lub edukacja telefoniczna czy prowadzona przez Internet [375]. Skuteczność dostosowanych i automatycznych programów wsparcia za pomocą wiadomości tekstowych (SMS) w poprawie kontroli glikemii u dorosłych ze źle kontrolowaną cukrzycą jest niejednoznaczna [379].

6. POSTĘPOWANIE W CHOROBIE WIEŃCOWEJ I CUKRZYCY

6.1. Przewlekłe zespoły wieńcowe i cukrzyca

6.1.1. Obraz kliniczny

Cukrzyca jest dobrze poznanym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischemic heart disease*), a CAD jest przyczyną 40%–80% zgonów pacjentów z T2DM [148, 359, 381]. U pacjentów z CCS cukrzyca typu 2 wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar), przy skorygowanym HR wynoszącym 1,28 [39]. Badania pokazują, że objawy kliniczne CAD u pacjentów chorych na cukrzycę są często mniej nasilone i mają nietypowy przebieg. W badaniu BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) u pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową i średnim czasem trwania cukrzycy



Rycina 13. Ocena czynników ryzyka związanych ze stylem życia i etapowe zalecenia dotyczące zmiany stylu życia u pacjentów chorych na cukrzycę

^aOdżywianie obejmuje elementy dotyczące jakości i liczby składników odżywczych, a także spożycie alkoholu

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CAD, choroba wieńcowa; CV, sercowo-naczyniowy; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; PAD, choroba tętnic obwodowych

wynoszącym 10,4 roku zaobserwowano typową dławicę piersiową, odpowiednik dławicy lub kombinację obu objawów u odpowiednio 19%, 21% i 42% pacjentów, podczas gdy 18% pacjentów pozostała bezobjawowa [382, 383]. U 510 bezobjawowych pacjentów z cukrzycą, bez rozpoznanej wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej, tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) ujawniła zwapnienia wskazujące na obecność zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u 46% pacjentów [384]. W badaniu autopsyjnym zmarłych chorych na cukrzycę bez objawów choroby wieńcowej stwierdzono jeszcze większą częstość występowania CAD [385].

6.1.2. Badania przesiewowe i diagnostyka

Szczegółowe informacje na temat czułości, swoistości i prawdopodobieństwa przedtestowego dla każdej metody oceny CHD można znaleźć w Wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących przewlekłych zespołów wieńcowych [299].

Badania przesiewowe w kierunku bezobjawowej CAD w cukrzycy pozostają kontrowersyjne. Różne RCT oceniające wpływ rutynowych badań przesiewowych w kierunku CAD u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą, u których nie rozpoznano dotychczas CAD, nie wykazały różnic w sercowo-naczyniowych punktach końcowych

w okresie obserwacji u osób, które przeszły rutynowe badania przesiewowe, w porównaniu ze standardowymi zaleceniami [386–388]. W wynikach metaanalizy pięciu RCT z udziałem 3299 osób bezobjawowych chorych na cukrzycę wykazano, że nieinwazyjne badania przesiewowe w kierunku CAD istotnie zmniejszają częstość występowania wszelkich zdarzeń sercowych o 27% (RR 0,73; 95% CI, 0,55–0,97; $P = 0,028$), na co wpływa nieistotnie statystycznie zmniejszenie częstości zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (RR 0,65; $P = 0,062$) i hospitalizacji z powodu HF (RR 0,61; $P = 0,1$). Mimo to, biorąc pod uwagę ograniczenia tej analizy (np. inny model badania przesiewowego, heterogenne populacje pacjentów), nieinwazyjne, rutynowe badania przesiewowe w kierunku CAD nie są zalecane u pacjentów bezobjawowych [389]. Co więcej, w niedawno opublikowanym RCT z udziałem mężczyzn w wieku 65–74 lat rutynowe badania przesiewowe w kierunku CVD nie zmniejszyły znacząco częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w czasie obserwacji o medianie wynoszącej 5,6 roku, także we wcześniej określonej podgrupie chorych na cukrzycę [296].

6.1.3. Postępowanie

Kompleksowe postępowanie z pacjentami chorymi na cukrzycę i potwierdzoną CAD powinno się rozpocząć od wdrożenia zdrowego stylu życia i ograniczania lub eliminowania modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak otyłość, nadciśnienie czy dyslipidemia. Celem farmakoterapii powinno być znaczne ograniczenie występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Cele i farmakoterapia w zakresie glikemii, BP i poziomów LDL-C omówiono w odpowiednich rozdziałach (rozdział 5.2, 5.4 i 5.5).

6.1.3.1. Farmakoterapia

6.1.3.1.1. Leki hipoglikemizujące

Na podstawie wyników wielu CVOT u pacjentów z T2DM i CAD zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 i/lub GLP-1 RA w celu ograniczenia występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (rozdział 5.3).

6.1.3.1.2. Inne leki

Ze względu na rozlany charakter CAD niektórzy pacjenci z cukrzycą nie kwalifikują się do rewaskularyzacji. Można wówczas uzyskać złagodzenie objawów poprzez zwiększenie zaopatrzenia mięśnia sercowego w tlen za pomocą długo działających azotanów lub CCB albo poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na tlen za pomocą beta-adrenolityków, niedihydropirydynowych CCB, ranolazyny lub iwabradyny. Należy pamiętać, że żaden z tych leków nie zmniejsza śmiertelności ani częstości zdarzeń niedokrwienych. Beta-adrenolityki z jednoczesnym działaniem rozszerzającym na naczynia krwionośne (np. karwedilol, nebiwolol, labetalol) mogą być preferowane ze względu na ich neutralny lub pozytywny wpływ na metabolizm [390–392]. Ranolazyna, lek zmniejszający niedokrwienie

mięśnia sercowego na poziomie komórkowym, ma również unikalny efekt zmniejszania poziomu HbA1c, szczególnie u pacjentów ze złą kontrolą metaboliczną [393, 394]. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, cukrzycą i CAD, ACE-I lub ARB są również zalecane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie u pacjentów z HF lub CKD [395, 397].

6.1.3.2. Rewaskularyzacja

U chorych na cukrzycę wskazania do rewaskularyzacji mięśnia sercowego są takie same jak u pacjentów bez cukrzycy, których istotne aspekty przedstawiono w Wytycznych ESC/EACTS z 2018 r. dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz Wytycznych ESC z 2019 r. dotyczących przewlekłych zespołów wieńcowych [299, 308]. Szczegółowy opis dowodów z badań efektów rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą można znaleźć w suplemencie dostępnym *online*, rozdz. 3.1.1. W skrócie, biorąc pod uwagę aktualną wiedzę, u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową preferuje się CABG z wykorzystaniem pomostów tętniczych zamiast złożonej PCI, pod warunkiem uwzględnienia indywidualnych cech pacjenta (np. kruchości, choroby naczyń mózgowych) [398]. PCI ze stentami uwalniającymi leki (DES, *drug-eluting stent*) nowej generacji jest akceptowalna, jeśli to możliwe, u pacjentów z mniej rozległą chorobą (tj. choroba jednonaczyniowa lub choroba dwunaczyniowa niezajmująca gałęzi przedniej zstępującej oraz osoby z punktacją SYNTAX ≤ 22). Zatem zakres CAD, złożoność zmian i ryzyko poważnej operacji są punktami kluczowymi w procesie podejmowania decyzji. Ponieważ większość badań dotyczących rewaskularyzacji obejmowała pacjentów z T2DM, niniejszych wytycznych nie można łatwo odnieść do pacjentów z T1DM. Obecnie wykazano, że CABG jest również skuteczniejsze od PCI u pacjentów z T1DM i wielonaczyniową chorobą wieńcową [399].

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji w zależności od rozległości CAD, patrz Wytyczne ESC/EACTS z 2018 roku dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz wytyczne ESC z 2019 roku dotyczące przewlekłych zespołów wieńcowych [299, 308]

6.2. Ostre zespoły wieńcowe i cukrzyca

6.2.1. Obraz kliniczny i diagnostyka

Cukrzyca jest częstą chorobą współistniejącą u pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS, a jej częstość występowania wzrosła w ciągu ostatniej dekady i wiąże się z wysoką śmiertelnością [409]. Wśród pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), około 25% pacjentów miało rozpoznaną cukrzycę, a u ponad 40% występowała wcześniej nierozpoznana T2DM lub stan przedcukrzycowy [410]. U chorych na cukrzycę częściej obserwowane są nietypowe objawy w porównaniu z osobami bez cukrzycy, co utrudnia szybkie postawienie rozpoznania i leczenie [411]. Ponadto u pacjentów z cukrzycą często występuje choroba wielo-

Tabela zaleceń 17. Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się wdrożenie podobnych technik rewaskularyzacji (np. zastosowanie DES i dostępu promieniowego w przypadku PCI oraz zastosowanie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej jako graftu w CABG) u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy [400]	I	A
Rewaskularyzację mięśnia sercowego w CCS zaleca się, gdy dławica utrzymuje się pomimo stosowania leków przeciwdławicowych lub u pacjentów z udokumentowanym dużym obszarem niedokrwienia (>10% LV) [382, 401, 402, 402a]	I	A
U pacjentów ze STEMI bez wstrząsu kardiogenego i z wielonaczyniową CAD zaleca się pełną rewaskularyzację [403–405]	I	A
Całkowitą rewaskularyzację należy rozważyć u pacjentów z NSTEMI bez wstrząsu kardiogenego i z wielonaczyniową CAD [406, 407]	IIa	C
Nie zaleca się rutynowej, natychmiastowej pełnej rewaskularyzacji u pacjentów z zawałem serca i chorobą wielonaczyniową objawiającą się wstrząsem kardiogenym [408]	III	B

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji w zależności od rozległości CAD można znaleźć w Wytycznych ESC/EACTS 2018 dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz w Wytycznych ESC 2019 dotyczących przewlekłych zespołów wieńcowych [299, 308]

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych;

Skróty: CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD, choroba wieńcowa; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; DES, stent uwalniający lek; LV, lewa komora; MI, zawał mięśnia sercowego; NSTEMI, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI, przeszczepna interwencja wieńcowa; STEMI, zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

naczyniowa i liczne zmiany w naczyniach wieńcowych, z większym odsetkiem wysoce podatnych na uszkodzenie blaszek miażdżycowych z towarzyszącym upośledzonym rozszerzaniem naczyń mikrokrążenia [412, 413].

6.2.2. Postępowanie

6.2.2.1. Farmakoterapia

Pacjenci z cukrzycą i ACS, pomimo złego rokowania i dużej częstości występowania chorób współistniejących, rzadziej otrzymują odpowiednie leczenie, takie jak rewaskularyzacja, reperfuzja lub odpowiednia DAPT [414, 415]. Jedną z przyczyn może stanowić brak typowych objawów [416]. Chociaż niewiele badań skupiało się wyłącznie na pacjentach chorych na cukrzycę, analizy wyników badań wskazują, że farmakoterapia oparta na wytycznych zapewnia pacjentom chorym na cukrzycę podobne lub większe korzyści bezwzględne w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, jednak częstość występowania zdarzeń pozostaje znacznie wyższa u osób chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy [309, 312, 417].

6.2.2.2. Kontrola glikemii u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Pacjenci z ACS i hiperglikemią w chwili przyjęcia do szpitala mają większe ryzyko zgonu niż pacjenci z ACS bez hiperglikemii, bez względu na obecność cukrzycy [418]. Śmiertelność jest silnie powiązana ze stężeniem glukozy we krwi niż z obecnością cukrzycy. Dlatego zdecydowanie zaleca się wczesną ocenę stężenia glukozy we krwi u wszystkich chorych, chociaż nie ma wystarczających dowodów na to, że intensywne kontrole glikemii poprawia rokowanie. Wyniki badania DIGAMI 1 wykazały, że wczesna, ścisła kontrola glikemii za pomocą dożylnego (i.v., *intravenous*) wlewu insuliny i glukozy, a następnie podaży podskórnej znacząco zmniejszyła śmiertelność

w ciągu roku w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem hipoglikemizującym [421]. Z drugiej strony, badanie DIGAMI 2 i późniejsze zbiorcze analizy wyników badań dotyczących wlewów insuliny i glukozy nie potwierdziły tej obserwacji [146, 422]. W wynikach innych badań wykazano, że odpowiednia kontrola glikemii poprawia rokowanie u pacjentów z ACS, jednocześnie wykazując znaczenie unikania hipoglikemii, która jest silnie powiązana z gorszym rokowaniem [423, 424]. Krytyka wobec wcześniejszych badań dotyczy nieadekwatnej charakterystyki glikemii, ponieważ w większości z nich analizowano HbA1c jako marker glikemii, podczas gdy zarówno hipoglikemia, jak i zmienność glikemii potencjalnie odgrywają rolę w patologii układu sercowo-naczyniowego.

Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, najlepiej jest zastosować umiarkowanie ścisłą kontrolę glikemii, unikając jednocześnie hipoglikemii we wczesnych godzinach ACS. Ciągły wlew insuliny należy ograniczyć do przypadków, gdy w inny sposób nie można uzyskać optymalnej kontroli glikemii. Według niektórych zaleceń poziom glukozy we krwi powinien być utrzymywany się na poziomie <11,1 mmol/l (<200 mg/dl) lub <10,0 mmol/l (<180 mg/dl) [425–427]. Częste oznaczanie stężenia glukozy we krwi, najlepiej co godzinę w ostrej fazie ACS, jest pomocne w uniknięciu hipoglikemii. CGM zapewnia kompleksowe dane dotyczące poziomu glukozy, a jednocześnie jest wygodniejszy niż badanie glikemii, a badanie RCT LIBERATES (*Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy*) przeprowadzone na 141 pacjentach z T2DM leczonych insuliną lub pochodną sulfonilomocznika i ACS wykazało, że CGM w ciągu 3 miesięcy znacznie zmniejszyło narażenie na hipoglikemię w porównaniu z tradycyjnym badaniem glikemii we krwi włóśniczkowej, a jednocześnie było równie skuteczne w obniżaniu HbA1c [428]. W badaniu EMMY (*Impact of Empagliflozin on Cardiac*

Tabela zaleceń 18. Zalecenia dotyczące kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym (ACS)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się analizę stanu glikemii podczas oceny wstępnej u wszystkich pacjentów z ACS [141, 367, 430]	I	B
Zaleca się częste monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą lub hiperglikemią (definiowaną jako stężenie glukozy $\geq 11,1$ mmol/l lub ≥ 200 mg/dl)	I	C
U pacjentów z ACS i utrzymującą się hiperglikemią należy rozważyć leczenie hipoglikemizujące, jednocześnie należy unikać epizodów hipoglikemii [423, 424]	Ila	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients with Acute Myocardial Infarction) 467 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej empagliflozynę w dawce 10 mg lub placebo w ciągu 72 godzin od PCI z powodu ostrego zawału serca [429]. Stosowanie badanego leku wiązało się ze znacząco większą redukcją N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) w ciągu 26 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy) i istotną poprawą echokardiograficznych parametrów funkcji lewej komory, bez wykazania jakiegokolwiek różnicy w występowaniu specyficznych zdarzeń niepożądanych, w tym kwasicy metabolicznej i cukrzycowej kwasicy ketonowej [429].

Należy zauważyć, że hiperglikemia w ostrej fazie ACS może odzwierciedlać hiperglikemię stresową i nie wystarczy do rozpoznania cukrzycy. Pacjenci powinni być poddani dalszej ocenie po wypisaniu ze szpitala (rozdział 3).

Leki przeciwzakrzepowe stosowane u pacjentów z ACS opisano szczegółowo w rozdziale 5.6.

6.2.2.3. Strategie reperfuzji w zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

Strategia terapeutyczna u chorych na cukrzycę ze STEMI nie powinna różnić się od strategii stosowanej u pacjentów bez cukrzycy. Jeśli chodzi o populację ogólną, rokowanie uzależnione jest od wczesnej i skutecznej reperfuzji. Ponieważ u chorych na cukrzycę częściej występują nietypowe objawy, decyzja o reperfuzji jest często podejmowana późno [431]. Aczkolwiek, pacjenci z cukrzycą i STEMI są starsi w porównaniu z osobami bez cukrzycy, częściej cierpią na chorobę wielonaczyniową i choroby współistniejące oraz rzadziej są poddawani reperfuzji. Cukrzycę uważa się za niezależny czynnik ryzyka wczesnej i późnej śmiertelności [432–436]. Pierwotna angioplastyka, wykonana w odpowiednim czasie, zapewnia również najlepsze efekty kliniczne u chorych na cukrzycę [437]. Wyniki kilku niedawnych badań wskazują na korzyści kliniczne wynikające z wczesnej, jednoetapowej, całkowitej rewaskularyzacji u pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-elevation acute coronary syndrome*) oraz wczesnej całkowitej rewaskularyzacji u pacjentów ze STEMI i chorobą wielonaczyniową [403–407, 432–435]. Wyjątkiem są pacjenci we wstrząsie kardiogenym, u których zaleca się ograniczenie zabiegu do tętnicy związanej z zawałem [408]. Zaleca się dodanie

inhibitorów pompy protonowej, ograniczenie stosowania inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa i unikanie heparyny u pacjentów przyjmujących OAC, jeśli międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) wynosi $>2,5$ [308].

6.2.2.4. Optymalny czas strategii inwazyjnej w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST

U chorych na cukrzycę i NSTEMI-ACS wskazania i czas rewaskularyzacji nie powinny różnić się od wskazań u chorych bez cukrzycy [438]. Wyniki licznych badań wykazały, że wczesna strategia inwazyjna jest korzystna w podgrupach dużego ryzyka [439–442]. Ponieważ cukrzyca jest jednym z czynników ryzyka złego rokowania, pacjenci na nią chorzy mogą odnieść znacznie więcej korzyści w przypadku wczesnego podejścia inwazyjnego niż osoby bez cukrzycy [417, 443]. W metaanalizie ośmiu badań klinicznych z randomizacją u pacjentów z NSTEMI-ACS — w których porównano wczesną i opóźnioną strategię inwazyjną — cukrzyca, podwyższone stężenie troponiny i wynik >140 punktów w skali ryzyka GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) okazały się predyktorami mniejszej śmiertelności w ramieniu wczesnej terapii inwazyjnej [444].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, głównie z niestabilnością elektryczną lub hemodynamiczną, należy zastosować natychmiastową strategię inwazyjną (w ciągu 2 godzin od przyjęcia) [426]. Pacjenci ci zostali wykluczeni ze wszystkich dużych badań z randomizacją dotyczących ACS. Poza tym pacjenci z ciężkimi objawami, oporni na leczenie farmakologiczne, lub pacjenci ze zmianami w elektrokardiogramie (EKG) sugerującymi, że głównym zajęтым naczyniem jest pień lewej tętnicy wieńcowej, powinni zostać natychmiast skierowani na koronarografię. Wczesną strategię inwazyjną (w ciągu 24 godzin) należy zastosować u pacjentów dużego ryzyka, szczególnie tych ze znacznie podwyższonym stężeniem troponin, dynamicznymi zmianami odcinka ST/T, przemijającym uniesieniem odcinka ST lub wynikiem skali ryzyka GRACE >140 .

6.3. Niedokrwienie bez zwężeń w naczyniach wieńcowych w cukrzycy

Szczegóły dotyczące znaczenia niedokrwienia bez zwężeń w naczyniach wieńcowych przedstawiono w suplemencie dostępnym *online*, rozdz. 3.2.

Tabela 9. Fenotypy niewydolności serca według rozkładu frakcji wyrzutowej

Fenotyp HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Kryterium 1	Objawy i/lub oznaki ^a	Objawy i/lub oznaki ^a	Objawy i/lub oznaki ^a
Kryterium 2	LVEF $\geq 50\%$	LVEF 41–49%	LVEF $\leq 40\%$
Kryterium 3	Obiektywne dowody na obecność nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych mięśnia sercowego spójne z obecnością dysfunkcji rozkurczowej LV lub podwyższonych ciśnień napełniania, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych	Brak	Brak

^aObjawy obejmują na przykład duszność, obrzęk kostek i zmęczenie; objawy mogą nie występować we wczesnym stadium lub u pacjentów otrzymujących leki moczopędne
Skróty: HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

7. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA I CUKRZYCA

7.1. Definicja i patofizjologia

Niewydolność serca nie jest pojedynczą jednostką chorobową, ale zespołem klinicznym z obecnymi lub wcześniejszymi objawami i/lub oznakami spowodowanymi strukturalnymi i/lub funkcjonalnymi nieprawidłowościami w obrębie serca. Potwierdzają ją podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych i/lub obiektywne dowody na obecność kardiogenego zastoj w krążeniu płucnym lub systemowym w badaniach diagnostycznych, takich jak obrazowanie lub inwazyjne pomiary hemodynamiczne [445].

Niewydolność serca jest jednym z najczęstszych początkowych objawów CVD u pacjentów z T2DM i może objawiać się jako HFpEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) lub HFrEF (tab. 9) [446].

Głównymi przyczynami HF w cukrzycy są: choroba niedokrwienna serca (rozdz. 6), nadciśnienie (rozdz. 5.3), bezpośrednie lub pośrednie skutki hiperglikemii oraz otyłość i powiązane czynniki wpływające na mięsień sercowy [447, 448]. Choroba niedokrwienna serca często ma charakter przyspieszony, ciężki, rozlany i bezobjawowy oraz zwiększa ryzyko zawału serca i dysfunkcji mięśnia sercowego na podłożu niedokrwiennym. Dane obserwacyjne wykazały również, że choroba tętnic kończyn dolnych (LEAD, *lower-extremity artery disease*), dłuższy czas trwania cukrzycy, starzenie się, podwyższone BMI i przewlekła choroba nerek (rozdz. 9) są powiązane z HF u pacjentów chorych na cukrzycę (tab. 10) [449–452]. Złożone mechanizmy patofizjologiczne mogą być odpowiedzialne za rozwój dysfunkcji mięśnia sercowego, nawet jeśli nie występuje choroba niedokrwienna serca ani nadciśnienie tętnicze [453]. Przez dekady omawiano koncepcję kardiomiopatii cukrzycowej, przy czym jej obecność sugerowały głównie badania eksperymentalne i mniejsze badania obserwacyjne, jednakże jej istnienie nie zostało dotychczas potwierdzone [447, 454–458].

7.2. Epidemiologia i rokowanie

Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka HF [459]. Badania obserwacyjne konsekwentnie wykazały od 2 do

Tabela 10. Czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą

Czynniki ryzyka pochodzenia sercowego	Choroba niedokrwienna serca Zawał serca Nadciśnienie tętnicze Choroba zastawkowa serca Zaburzenia rytmu serca
Czynniki ryzyka pochodzenia pozasercowego	Wiek Przewlekła choroba nerek Zwiększony indeks masy ciała Dłuższy czas trwania cukrzycy Palenie tytoniu Nadużywanie alkoholu

4-krotnie zwiększone ryzyko HF u osób chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Częstość występowania przewlekłej HF stale wzrasta wraz z wiekiem u pacjentów chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. U pacjentów z T2DM przewlekła HF rozwija się częściej i wcześniej w ciągu życia niż u osób bez T2DM, a ryzyko to wzrasta stopniowo odwrotnie proporcjonalnie do wieku. Przykładowo, w jednym badaniu współczynnik częstości występowania wyniósł 11,0 (95% CI, 5,6–21,8) dla osób w wieku <45 lat spadając do 1,8 (95% CI, 1,6–2,2) dla osób w wieku 75–84 lat, co odzwierciedla wyższe bezwzględne ryzyko HF u pacjentów w podeszłym wieku bez cukrzycy [463]. Nierozpoznana HF jest częsta w T2DM: badanie przekrojowe z udziałem pacjentów w wieku ≥ 60 lat z T2DM bez rozpoznanej HF, wykorzystujące standardowe postępowanie diagnostyczne, obejmujące wywiad, badanie przedmiotowe, EKG i echokardiografię, wykazało, że HF występowała u 28% pacjentów (ok. 25% HFrEF i ~75% HFpEF) [460–464].

Z drugiej strony cukrzyca jest częstsza u pacjentów z HF. Częstość występowania cukrzycy wynosi 20–30 na 1000 osobolat w ciągu pierwszych 5 lat po hospitalizacji z powodu HF, czyli znacznie wyższą niż u dorosłych w populacji ogólnej (10,1 na 1000 osobolat) [465, 466]. Z dużego, ogólnoeuropejskiego rejestru wynika, że około 36% wszystkich pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną HF chorowało na cukrzycę, podczas gdy u pacjentów ho-

spitalizowanych z powodu ostrej HF, u których konieczne było leczenie dożylnie (leki inotropowe, leki rozszerzające naczynia lub leki moczopędne), cukrzyca występowała u nawet 50% [467, 468]. Dodatkowo dostępne dane z badań obserwacyjnych wykazały, że częstość występowania cukrzycy u pacjentów z HF jest podobna, bez względu na kategorię LVEF [469, 470].

Istnieje istotny związek pomiędzy cukrzycą a większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z HF, przy czym największy przyrost ryzyka związany z cukrzycą obserwuje się u pacjentów z HFrEF [467, 471–475]. Jednakże, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym śmierć spowodowana zaostrzeniem HF, jest również o 50–90% wyższa u pacjentów z HF i cukrzycą w porównaniu do pacjentów z HF bez cukrzycy, niezależnie od fenotypu HF [471, 475–477]. U pacjentów z ostrą HF, którzy wymagali stosowania leczenia dożylnego (leki inotropowe, leki rozszerzające naczynia lub leki moczopędne), cukrzyca wiązała się z większym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu roku i ponownej hospitalizacji z powodu HF w ciągu roku [468, 478].

7.3. Badania przesiewowe i diagnostyka

Pacjenci z cukrzycą są zagrożeni rozwinięciem HF, ale nie u wszystkich z nich rozwinięciem HF [479]. Biorąc pod uwagę, że rokowanie u pacjentów z obydwojema chorobami współistniejącymi jest gorsze, niezwykle ważne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku HF u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę, aby umożliwić wczesne wdrożenie terapii ratujących życie. Aby przewidzieć ryzyko HF u pacjentów ambulatoryjnych z T2DM, stworzono skalę ryzyka WATCH-DM (masa ciała [BMI, *body mass index*], wiek, nadciśnienie, kreatynina, HDL-C, kontrola cukrzycy [glikemia na czczo], czas trwania zespołu QRS, zawał serca i CABG) [480]. Każdy wzrost wyniku w oparciu o 1 kryterium wiąże się z większym o 24% ryzykiem HF w ciągu 5 lat. Ponadto skala ryzyka oparta na stężeniach biomarkerów obejmująca wysokoczułą troponinę sercową $T \geq 6$ ng/l, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, wysokoczułe białko C-reaktywne ≥ 3 mg/l i przerost LV w EKG (jeden punkt za każdy nieprawidłowy parametr) wykazała dobre możliwości różnicowania i kalibrację w przewidywaniu 5- i 10-letniego ryzyka HF wśród pacjentów z cukrzycą. Największe 5-letnie ryzyko wystąpienia HF stwierdzono u osób z punktacją ≥ 3 [481]. Asocjacja Niewydolności Serca ESC dokonała przeglądu danych i wartości klinicznej oznaczeń innych biomarkerów i obecnie nie zaleca dodatkowych badań [482].

Aby wykryć przejście od ryzyka wystąpienia HF do rozwoju HF, zaleca się regularną ocenę pacjentów chorych na cukrzycę zgodnie z następującym schematem (ryc. 14):

- Regularnie prowadzone, systematyczne badanie pod kątem objawów podmiotowych HF (duszność, duszność wysiłkowa, ortopnoe, napadowa duszność nocna, nykturia, zmęczenie, męczliwość, wydłużony czas regeneracji po wysiłku) lub objawów przedmio-

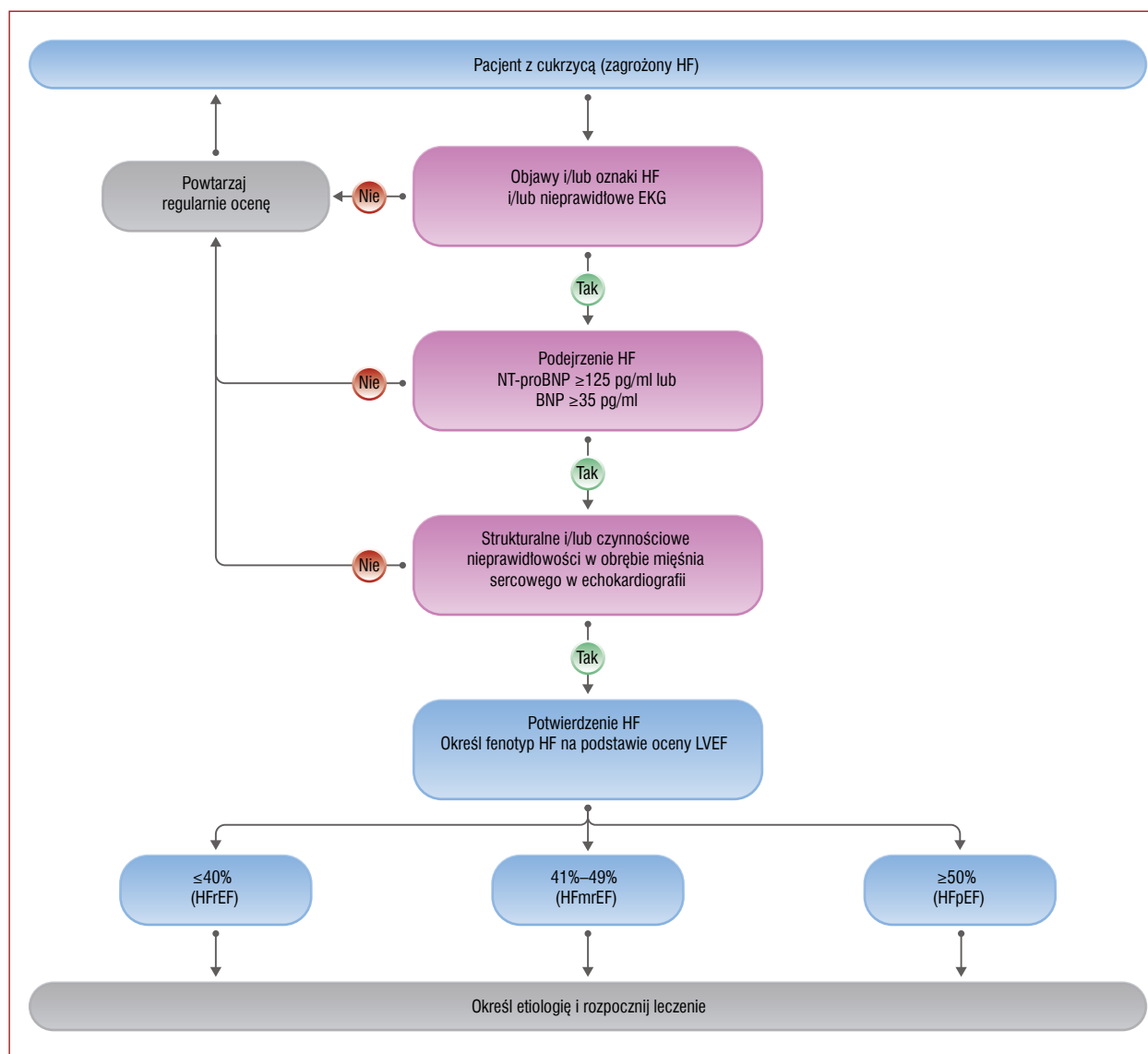
towych (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe, wzmożone tętnienie żył szyjnych, rżenia, refluks wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca lub przemieszczenie uderzenia koniuszkowego w kierunku bocznym). Więcej szczegółów można znaleźć w wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca [445].

Jeśli występuje jeden lub więcej z powyższych objawów, można podejrzewać HF i zaleca się wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- Jeżeli jest to możliwe, zaleca się oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych. Wartości niższe niż określone według poniższych punktów odcięcia sugerują, że rozpoznanie HF jest mało prawdopodobne i należy rozważyć inne rozpoznanie [483–485]:
 - Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) < 35 pg/ml (próg w AF: < 105 pg/ml);
 - NT-proBNP < 125 pg/ml (próg w AF: < 365 pg/ml).

Jednakże stężenia peptydów natriuretycznych mogą być nieproporcjonalnie niskie u pacjentów z otyłością lub u kobiet i nieproporcjonalnie duże u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, zaawansowanym wiekiem lub AF [486, 487]. Mimo to podwyższone stężenia wspierają rozpoznanie HF i mogą sugerować dalszą diagnostykę kardiologiczną [488].

- EKG zaleca się w celu wykrycia nieprawidłowości, takich jak AF, objawy przerostu LV, załamki Q lub poszerzenie zespołu QRS, z których każdy może być oznaką HF [489].
- Echokardiografię zaleca się w celu oceny czynności serca m.in. czynności LV, wielkości komór, przerostu LV, regionalnych zaburzeń kurczliwości ścian (które mogą sugerować CAD), czynności prawej komory, szacowanego ciśnienia w tętnicy płucnej, funkcji zastawek i markerów dysfunkcji rozkurczowej. Można rozważyć echokardiografię przezklatkową w celu wykrycia HF u pacjentów chorych na cukrzycę, jeśli występują inne czynniki ryzyka.
- Zaleca się wykonanie prześwietlenia rentgenowskiego klatki piersiowej (RTG) w celu oceny innych przyczyn duszności (np. choroba płuc). Może ono dostarczyć dodatkowych dowodów na HF (np. kardiomegalia, zastój w krążeniu płucnym, wysięk opłucnowy).
- Rutynowe badania krwi (w tym pełna morfologia krwi obwodowej, mocznik, kreatynina i elektrolity, ocena funkcji tarczycy i wątroby, lipidy i stężenie żelaza [ferrytyna i wysycenie transferyny]) są zalecane w celu odróżnienia HF od innych schorzeń, uzyskania informacji prognostycznych i zaplanowania potencjalnego leczenia. Należy rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań diagnostycznych, jeśli podejrzewa się inne specyficzne rozpoznanie (np. amyloidoza).
- W przypadku potwierdzenia HF zaleca się dodatkowe badania diagnostyczne, zgodnie z podsumowaniem wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca [445].



Rycina 14. Algorytm diagnostyczny niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

7.4. Leczenie niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą

7.4.1. Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Leczenie HFrEF obejmuje modyfikację stylu życia, farmakoterapię i stosowanie urządzeń wszczepialnych, czego korzyści potwierdzono w RCT, w których 30%–40% badanych chorowało na cukrzycę. Konsekwentnie wykazywano, że efekty terapeutyczne stosowania farmakoterapii i urządzeń stosowanych w leczeniu HFrEF nie różniły się między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy. Co ważne, chociaż spadek RR jest niezmiennie podobny dla osób z cukrzycą i bez niej, biorąc pod uwagę większe bezwzględne ryzyko kliniczne HFrEF związane z cukrzycą, ARR u pacjentów

z cukrzycą jest zazwyczaj wyższe, co skutkuje niższym NNT na korzyść dla pacjentów z cukrzycą.

Podstawą leczenia HFrEF jest farmakoterapia w połączeniu z interwencjami związanymi ze stylem życia, które należy wdrożyć przed rozważeniem terapii urządzeniem wszczepialnym. Najnowsze Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca zalecają rozpoczęcie terapii początkowej (antagonista receptora angiotensynowego i inhibitor neprylizyny [ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*]/ACEI, MRA, beta-adrenolityk, inhibitor SGLT2) [445]. Te cztery podstawowe metody leczenia należy rozpocząć wcześniej, jako że korzystne efekty są widoczne w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii, a dodanie nowych leków przynosi większe korzyści niż zwiększanie dawki już stosowanych klas leków.

Tabela zaleceń 19. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i diagnostyki niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ocena pod kątem niewydolności serca		
W przypadku podejrzenia HF zaleca się pomiar stężenia BNP/NT-proBNP [485]	I	B
U wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę zaleca się systematyczne badanie objawów i/lub oznak HF podczas każdej wizyty klinicznej	I	C
Badania diagnostyczne u wszystkich pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca		
Zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG	I	C
Zaleca się wykonanie przezklatkowego badania echokardiograficznego	I	C
Zaleca się wykonanie prześwietlenia klatki piersiowej (RTG)	I	C
Zaleca się rutynowe badania krwi w celu wykrycia chorób współistniejących, obejmujących pełną morfologię krwi obwodowej, mocznik, kreatyninę i elektrolity, ocenę funkcji tarczycy, lipidy i gospodarkę żelazem (ferrytyna i TSAT)	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; TSAT, wysycenie transferyny

W badaniu STRONG-HF (*Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testing, of Heart Failure Therapies*) 1078 pacjentów z ostrą HF, z czego 29% z cukrzycą, na początku leczenia przydzielono albo do ramienia intensywnego leczenia ze zwiększaniem do 100% zalecanych dawek leków w ciągu 2 tygodni od wypisu, albo do standardowego leczenia [490]. Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano w 1., 2., 3. i 6. tygodniu na podstawie pełnego badania przedmiotowego i oceny laboratoryjnej, opartej o pomiary stężenia NT-proBNP, sodu, potasu, glukozy, funkcji nerek i hemoglobiny. Badanie przerwano wcześniej ze względu na większą niż oczekiwana różnicę między grupami. Pierwszorzędowy punkt końcowy, złożony z ponownego przyjęcia do szpitala w ciągu 180 dni z powodu HF lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, został znacząco zredukowany w grupie o wysokiej intensywności leczenia, przy zmniejszeniu RR o 34% (HR 0,66; 95% CI, 0,50–0,86) z podobną częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Warto zauważyć, że nie istnieje żadna analiza podgrup pacjentów chorych na cukrzycę. Na podstawie tych danych zalecana jest intensywna strategia wczesnego rozpoczęcia leczenia opartego na dowodach naukowych (inhibitory SGLT2, ARNI/ACEI, beta-adrenolityki i MRA), z szybkim zwiększaniem dawek docelowych do określonych w badaniu i częstymi wizytami kontrolnymi w ciągu pierwszych 6 tygodni po zakończeniu hospitalizacji z powodu HF, aby zmniejszyć liczbę ponownych przyjęć lub śmiertelność. Kolejność rozpoczynania terapii powinna być dostosowana do indywidualnego fenotypu pacjenta, biorąc pod uwagę BP, rytm i częstość akcji serca, a także czynność nerek i ryzyko hiperkaliemii. Chociaż dawka początkowa inhibitorów SGLT2 jest taka sama jak dawka docelowa, leczenie ARNI/ACEI, beta-adrenolitykami i MRA należy rozpoczynać od małej dawki i zwiększać ją do maksymalnej tolerowanej. Więcej szczegółów na temat terapii HFREF można znaleźć w wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca

[445]. W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystykę specyficzną dla pacjentów chorych na cukrzycę.

7.4.1.1. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

W dwóch badaniach z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniano wpływ inhibitora SGLT2 w porównaniu z placebo dodanego do optymalnej terapii medycznej (OMT, *optimal medical therapy*) u pacjentów z HFREF z cukrzycą i bez cukrzycy. Do badania DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) włączono pacjentów, którzy zaliczali się do klasy II–IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), mieli LVEF $\leq 40\%$ pomimo OMT i podwyższony poziom NT-proBNP (≥ 600 pg/ml przy rytmie zatokowym, ≥ 900 mg/ml przy AF lub ≥ 400 pg/ml, jeśli byli hospitalizowani z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy). Wykluczono pacjentów z T1DM lub eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Terapia dapagliflozyną w dawce 10 mg raz na dobę w porównaniu z placebo zmniejszała ryzyko pierwszorzędowego punktu końcowego, złożonego z pogorszenia HF (hospitalizacja lub pilna wizyta skutkująca dożylnym leczeniem HF) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 26% (HR 0,74; 95% CI, 0,65–0,85). Ponadto dapagliflozyna zmniejszała śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,83; 95% CI, 0,71–0,97) oraz zmniejszała objawy i poprawiała sprawność fizyczną oraz jakość życia pacjentów z HFREF. Wszystkie zaobserwowane korzyści kliniczne były niezależne od wyjściowej obecności cukrzycy i podstawowego leczenia hipoglikemizującego oraz były spójne w całym spektrum HbA1c [491, 493]. W badaniu EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) oceniano empagliflozynę w porównaniu z placebo i włączono pacjentów z HFREF z cukrzycą lub bez, w klasie II–IV według NYHA i LVEF $\leq 40\%$ pomimo OMT, z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i podwyższonym stężeniem NT-proBNP (EF $\leq 30\%$ lub EF $\leq 40\%$

i hospitalizacja z powodu HF w ciągu 12 miesięcy: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml; EF 31%–35%: NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml, EF 36%–40%: NT-proBNP ≥ 2500 pg/ml). Empagliflozyna w dawce 10 mg raz na dobę zmniejszała o 25% ryzyko pierwszorzędownego punktu końcowego, złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF, w porównaniu z placebo (HR 0,75; 95% CI, 0,65–0,86) [494]. Efekt ten był spójny u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy w momencie rozpoczęcia badania [495]. Leczenie empagliflozyną poprawiło też jakość życia [496]. Metaanaliza wyników badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced wykazała spójną redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF lub przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w wyniku leczenia inhibitorem SGLT2 bez istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami [497].

Stosowanie jednoczesnego inhibitora SGLT1 i -2, sotagliflozyny, zostało zbadane u pacjentów z T2DM, którzy niedawno byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia HF, niezależnie od ich LVEF (badanie SOLOIST-WHF [Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure]). Wykluczono pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Sotagliflozyna znacząco zmniejszała RR złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) o 33% w porównaniu z placebo (HR 0,67; 95% CI, 0,52–0,85). Efekt leczenia był spójny w całym spektrum LVEF [189].

Dlatego też inhibitory SGLT2, dapagliflozyna, empagliflozyna i sotagliflozyna, są zalecane w połączeniu z OMT (z ARNI/ACEI, beta-adrenolitykiem i MRA) u pacjentów z HFrEF i cukrzycą w celu zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF.

W trzech badaniach sprawdzano, czy można bezpiecznie rozpocząć leczenie inhibitorami SGLT2 u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HF. W badaniu EMPA-RESPONSE-AHF (Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure) przydzielono losowo 80 pacjentów z ostrą HF, z cukrzycą (około jedna trzecia) i bez cukrzycy, do grupy otrzymującej empagliflozynę lub placebo przez 30 dni [498]. Leczenie empagliflozyną nie miało wpływu na duszność w wizualnej skali analogowej, odpowiedź na diuretyk, stężenie NT-proBNP lub czas pobytu w szpitalu, ale było bezpieczne, zwiększało diurezę i zmniejszało łączny punkt końcowy obejmujący pogorszenie HF, ponowną hospitalizację z powodu HF lub zgon po 60 dniach w porównaniu z placebo. We wspomnianym powyżej badaniu SOLOIST-WHF 1222 pacjentów z T2DM otrzymywało sotagliflozynę lub placebo, a średni okres obserwacji wyniósł 9 miesięcy (badanie przerwano przedwcześnie). Leczenie sotagliflozyną rozpoczęte przed wypisem ze szpitala lub wkrótce po nim skutkowało znacznym zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji i pilnych wizyt z powodu HF w porównaniu z placebo, bez zwią-

szczenia częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek. W badaniu EMPULSE (A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure) u losowo wybranych 530 hospitalizowanych pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, z rozpoznaną ostrą *de novo* lub zdekompensowaną HF, niezależnie od LVEF po stabilizacji klinicznej, rozpoczęto leczenie empagliflozyną lub placebo. Więcej pacjentów leczonych empagliflozyną odniosło korzyść kliniczną (współczynnik powodzenia 1,36; 95% CI, 1,09–1,68) w porównaniu z placebo. Efekt ten był spójny w przypadku ostrej *de novo* i zdekompensowanej przewlekłej HF i był obserwowany niezależnie od LVEF lub obecności cukrzycy [499]. W badaniach tych zgłoszono niewiele przypadków euglikemicznej cukrzycowej kwasicy ketonowej. Mimo to lekarze leczący pacjentów z cukrzycą inhibitorami SGLT2 powinni zdawać sobie sprawę z tego rzadkiego, ale potencjalnie poważnego powikłania. Należy zauważyć, że błędna interpretacja zmian eGFR może prowadzić do niewłaściwego odstawienia leków modyfikujących przebieg choroby, czego należy unikać.

7.4.1.2. Antagonista receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny oraz inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę

Wykazano, że ARNI sakubitryl/walsartan jest skuteczniejszy od enalaprylu w zmniejszaniu liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFrEF, z cukrzycą lub bez cukrzycy [471]. W ciągu 2–4 tygodni dawkę zwiększano do 200 mg sakubitrylu/walsartanu dwa razy na dobę [471]. Korzystny wpływ sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do enalaprylu był spójny u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy oraz w całym spektrum wyjściowej HbA1c.

ACEI były pierwszą klasą leków, które wykazały zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności oraz złagodzenie objawów u pacjentów z HFrEF [500]. Nie ma różnicy w skuteczności u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy [501–503]. Ponieważ inhibitory RAS zwiększają ryzyko hiperkaliemii i mogą poważnie upośledzać czynność nerek, zaleca się rutynową kontrolę stężenia kreatyniny i potasu w surowicy [504, 505]. Jednak błędna interpretacja zmian eGFR często prowadzi do niewłaściwego odstawienia leków modyfikujących przebieg choroby, czego należy unikać [504–506].

7.4.1.3. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego

Steroidowe MRA, spironolakton lub eplerenon, zmniejszają liczbę zgonów i hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFrEF, utrzymując spójne wyniki u pacjentów z cukrzycą lub bez niej [507, 508]. Eplerenon jest bardziej specyficzny w blokowaniu aldosteronu i dlatego powoduje rzadziej ginekomastię. Należy zachować ostrożność podczas stosowania MRA u pacjentów z pogorszoną funkcją nerek oraz u osób ze stężeniem potasu w surowicy $> 5,0$ mmol/l. Niesteroidowy MRA, finerenon, nie został zbadany u pacjentów z HFrEF (rozd. 9).

7.4.1.4. Beta-adrenolityki

Beta-adrenolityki skutecznie zmniejszają liczbę zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji w leczeniu HF u pacjentów z HFrEF, z cukrzycą lub bez cukrzycy [509–512]. Korzyści z leczenia zdecydowanie przemawiają za stosowaniem beta-adrenolityków u pacjentów z HFrEF i cukrzycą.

7.4.1.5. Antagoniści receptora angiotensyny II

Miejsce ARB w leczeniu HFrEF zmieniło się na przestrzeni ostatnich kilku lat. Obecnie zaleca się je pacjentom, którzy nie tolerują ARNI lub ACEI ze względu na poważne skutki uboczne. ARB mają podobny efekt u pacjentów z HFrEF z cukrzycą lub bez cukrzycy [513–515].

7.4.1.6. Iwabradyna

Iwabradyna spowalnia częstość akcji serca poprzez hamowanie kanału I_f w węzle zatokowym i dlatego jest skuteczna tylko u pacjentów z rytmem zatokowym. Stosowanie iwabradyny zredukowało występowanie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu HF, bez względu na obecność cukrzycy [516].

7.4.1.7. Hydralazyna i diazotan izosorbidu

Nie ma dowodów potwierdzających stosowanie tego połączenia leków w ustalonych dawkach u wszystkich pacjentów z HFrEF, ale raczej ogranicza się do samodzielnie zidentyfikowanych pacjentów rasy czarnej, jak sugeruje charakterystyka produktów. RCT z udziałem samodzielnie zidentyfikowanych pacjentów rasy czarnej z HFrEF wykazało, że dodanie kombinacji hydralazyny i diazotanu izosorbidu do terapii konwencjonalnej (ACEI, beta-adrenolityk, MRA) zmniejszało śmiertelność oraz liczbę hospitalizacji z powodu HF u pacjentów w III–IV klasie NYHA [517]. Korzystne efekty były spójne zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej [518].

7.4.1.8. Digoksyna

Digoksyna może zmniejszać ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFrEF leczonych ACEI, niezależnie od rozpoznania cukrzycy [519].

7.4.1.9. Diuretyki

Pomimo braku dowodów na skuteczność diuretyków tiazydowych lub pętlowych w zmniejszaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z HF stosowanie diuretyków zapobiega i leczy objawy przewodnienia u pacjentów z HF [520]. Co ważne, uzasadnione jest rozsądne stosowanie terapii moczopędnej obejmującej zmienne dawkowanie z uptywem czasu leczenia [521].

7.4.1.10. Urządzenia wszczepialne i leczenie operacyjne

Stosowanie terapii z wykorzystaniem urządzeń wszczepialnych (wszczepialny kardiowerter-defibrylator [ICD, *implantable cardioverter defibrillator*], terapia resynchronizująca [CRT, *cardiac resynchronization therapy*] i CRT z wszczepial-

nym defibrylatorem [CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator*]) wiąże się z podobną skutecznością i ryzykiem u pacjentów z HFrEF z cukrzycą lub bez niej [522–525]. Terapie te należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia w populacji HFrEF. Przeszczepienie serca można rozważyć w schyłkowej fazie HF, ale duże, prospektywne badanie pacjentów po przeszczepieniu wykazało zmniejszone prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia w grupie osób chorych na cukrzycę [526].

7.4.2. Leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Podobnie jak w przypadku innych postaci HF w celu kontrolowania zastoju należy stosować leki moczopędne [520]. Wyniki retrospektywnych analiz RCT u pacjentów z HFrEF lub HFpEF wskazują, że pacjenci z LVEF w zakresie 40%–50% odnieśli korzyść z podobnych terapii jak pacjenci z LVEF $\leq 40\%$ [445]. Jednak dotychczas w żadnym RCT nie oceniano metod leczenia wyłącznie u pacjentów z HFmrEF. Najlepsze, jak dotąd, dowody pochodzą z badań nad inhibitorami SGLT2. Do badania EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) włączono pacjentów w klasie II–IV według NYHA, z LVEF $>40\%$ i podwyższonym stężeniem NT-proBNP (>300 pg/ml przy rytmie zatokowym; >900 pg/ml przy AF). Wykluczono 530 pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m². W porównaniu z placebo empagliflozyna zmniejszała ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF, o 21%, co było głównie związane z mniejszym o 29% ryzykiem hospitalizacji z powodu HF [530]. Efekt ten był niezależny od obecności cukrzycy, a wyjściowa HbA1c nie zmieniała wpływu na główny punkt końcowy [531]. Badanie DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*) objęło 6263 pacjentów w klasie II–IV według NYHA, z LVEF $>40\%$, podwyższonym NT-proBNP (>300 pg/ml przy rytmie zatokowym; >600 pg/ml przy AF) i eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m². W porównaniu z placebo dapagliflozyna zmniejszała ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego, złożonego z zaostrzenia HF lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, o 18%, co wynikało głównie ze zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF. Efekt ten był niezależny od stopnia zaawansowania cukrzycy [532]. Metaanaliza obejmująca 12 251 uczestników badań DELIVER i EMPEROR-Preserved wykazała, że inhibitory SGLT2 w porównaniu z placebo zmniejszały łączną liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i pierwszej hospitalizacji z powodu HF (HR 0,80; 95% CI, 0,73–0,87), przy spójnym zmniejszeniu występowania obu składowych: zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,88; 95% CI, 0,77–1,00) i pierwszej hospitalizacji z powodu HF (HR 0,74; 95% CI, 0,67–0,83) [533].

Brak jest konkretnego badania oceniającego ARNI u pacjentów z HFmrEF. W badaniu PARAGON-HF, do którego

Tabela zaleceń 20. Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące postępowania farmakologicznego wskazanego u chorych z HFrEF (II–IV klasa NYHA) i cukrzycą		
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna ^c) są zalecane u wszystkich pacjentów z HFrEF i T2DM w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [189, 491, 494, 497]	I	A
U wszystkich pacjentów z HFrEF i cukrzycą zaleca się sakubitryl/walsartan lub ACEI w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [471, 501, 502, 527]	I	A
Beta-adrenolityki ^d są zalecane u pacjentów z HFrEF i cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [509–512, 528]	I	A
MRA ^e zaleca się u pacjentów z HFrEF i cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [507, 529]	I	A
Zalecana jest intensywna strategia wczesnego rozpoczynania leczenia opartego na dowodach naukowych (inhibitory SGLT2, ARNI/ACEI, beta-adrenolityki i MRA), z szybkim zwiększaniem dawek docelowych do zdefiniowanych w badaniu, rozpoczynając przed wypisem ze szpitala i z częstymi wizytami kontrolnymi w ciągu pierwszych 6 tygodni po hospitalizacji z powodu HF, aby zmniejszyć liczbę ponownych przyjęć lub śmiertelność [490]	I	B
Zalecenia dotyczące innych sposobów leczenia wskazanych u wybranych pacjentów z HFrEF (II–IV klasa NYHA) i cukrzycą		
U chorych na cukrzycę, podobnie jak w populacji ogólnej z HFrEF, zaleca się terapię z wykorzystaniem urządzeń wszczepialnych za pomocą ICD, CRT-P lub CRT-D [522–525]	I	A
ARB zaleca się u objawowych pacjentów z HFrEF i cukrzycą, którzy nie tolerują sakubitrylu/walsartanu lub ACEI, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [513–515]	I	A
Leki moczopędne są zalecane u pacjentów z HFrEF i cukrzycą, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoiny płynów w celu złagodzenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF [520]	I	C
Należy rozważyć iwabradynę w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z HFrEF i cukrzycą z rytmem zatokowym, z częstością akcji serca w spoczynku ≥ 70 uderzeń na minutę, u których objawy utrzymują się pomimo leczenia beta-adrenolitykami (maksymalna tolerowana dawka), ACEI/ARB i MRA [516]	IIa	B
Należy rozważyć hydrałazynę i diazotan izosorbidu u samodzielnie zidentyfikowanych pacjentów rasy czarnej z cukrzycą i LVEF $\leq 35\%$ lub LVEF $< 45\%$ w połączeniu z poszerzeniem lewej komory w III–IV klasie NYHA pomimo leczenia ACEI (lub ARNI), beta-adrenolitykiem i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [517, 518]	IIa	B
Digoksynę można rozważyć u pacjentów z objawową HFrEF z rytmem zatokowym pomimo leczenia sakubitrylem/walsartanem lub ACEI, beta-adrenolitykiem i MRA, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji [519]	IIb	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cSotagliflozyna jest podwójnym inhibitorem SGLT1/2; ^dBursztynian metoprololu o przedłużonym uwalnianiu, karwedilol, bisoprolol i nebiwolol; ^eSpironolakton lub eplerenon

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II; ARNI, inhibitor receptoru angiotensyny i neprylizyny; CRT-D, terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora; CRT-P, terapia resynchronizująca z funkcją stymulatora; CV, sercowo-naczyniowy; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2

włączono pacjentów z EF $\geq 45\%$, pomimo braku osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, wykazano istotną zależność między EF a efektami leczenia. Sakubitryl/walsartan w porównaniu z walsartanem zmniejszyły prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF o 22% u osób z LVEF mniejszą lub równą medianie wynoszącej 57% [534].

7.4.3. Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

W ciągu ostatniej dekady kilka dużych RCT nie osiągnęło istotności statystycznej w odniesieniu do wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe u pacjentów z HFpEF, w tym: PEP-CHF (perindopryl), CHARM-Preserved (kandesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolakton), DIG Ancillary Trial (digoksyna), i PARAGON-HF (sakubi-

tryl/walsartan) [477, 534–538]. Jak przedstawiono powyżej w rozdziale 7.4.2, inhibitory SGLT2, empagliflozyna, jak i dapagliflozyna zmniejszyły ryzyko pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF, odpowiednio o 21% i 18% [530, 532]. Wpływ leczenia na częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego nie różnił się pomiędzy podgrupami LVEF ani pomiędzy pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy [531–533]. Jednocześnie inhibitor SGLT1 i -2, sotagliflozynę, badano u pacjentów z T2DM, którzy niedawno byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia HF, niezależnie od ich LVEF (badanie SOLOIST-WHF); u 20,9% pacjentów LVEF wynosiła $\geq 50\%$. Sotagliflozyna zmniejszała ryzyko pierwszorzędowego złożonego wyniku, jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu HF i pilna wizyta z powodu HF, o 33%, przy spójnym działaniu w całym spektrum wyjściowej LVEF. Jednakże liczba zdarzeń w grupie HFpEF

Tabela zaleceń 21. Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 40%

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Empagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z T2DM i LVEF >40% (HFmrEF i HFpEF) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [530–533]	I	A
Leki moczopędne są zalecane u pacjentów z HFpEF lub HFmrEF i cukrzycą z oznakami i/lub objawami zastoiny płynów w celu poprawy objawów, wydolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF [520]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; T2DM, cukrzyca typu 2

była zbyt mała, aby wyciągnąć jakiegokolwiek jednoznaczne wnioski [189].

W celu złagodzenia objawów zastoiny należy stosować leki moczopędne. Preferowane są diuretyki pętlowe, ale w leczeniu nadciśnienia tętniczego przydatne mogą być diuretyki tiazydowe w małych dawkach. Informacje na temat leczenia chorób współistniejących z HFpEF można znaleźć w Wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca [445].

7.5. Profil bezpieczeństwa leków hipoglikemizujących u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą

Informacje na temat docelowych wartości glikemii u pacjentów chorych na cukrzycę można znaleźć w rozdziale 5.2.

7.5.1. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (patrz także rozdz. 7.4.1.1) badano w różnych populacjach chorych na cukrzycę, poczynając od pacjentów z ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD po pacjentów niedawno hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF, ze wzrastającym ARR w przypadku punktów końcowych związanych z HF przy większym ryzyku u danego pacjenta (ryc. 15; suplement online, tab. S15).

Jak opisano powyżej, w dedykowanych badaniach dotyczących HF dapagliflozyna i empagliflozyna zmniejszały ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFpEF z cukrzycą lub bez cukrzycy, a sotagliflozyna zmniejszała ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z T2DM i niedawną hospitalizacją z powodu HF o dowolnej etiologii [189, 491, 494]. Ponadto empagliflozyna i dapagliflozyna zmniejszały ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF lub HFpEF [530, 532].

Podczas gdy w badaniach EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna) i VERTIS CV (ertugliflozyna) badano pacjentów z T2DM i ustalonym ryzykiem ASCVD, program CANVAS (kanagliflozyna) i badanie DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna) obejmowały pacjentów ze stwierdzoną ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD. We wszystkich

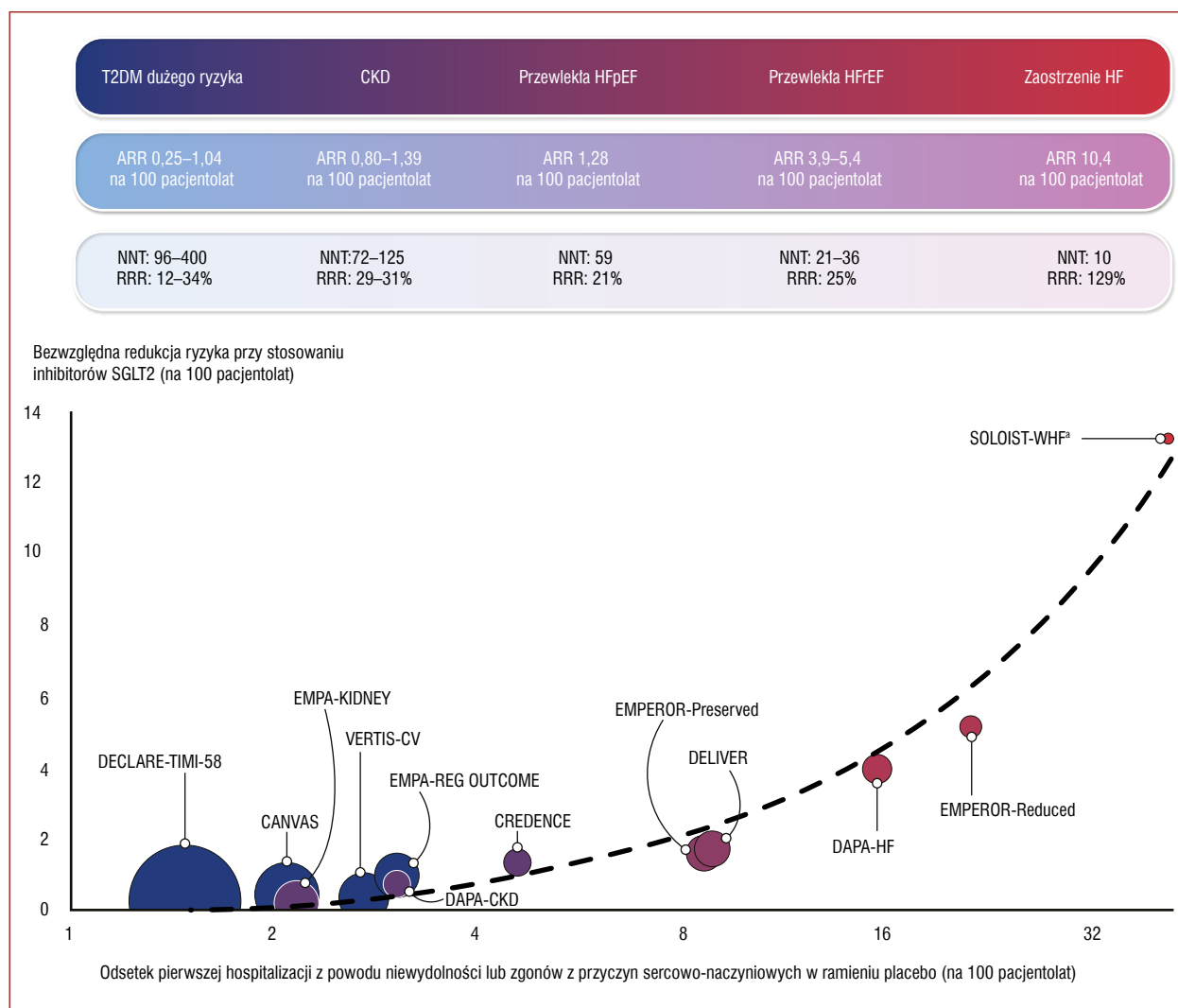
kontrolowanych placebo badaniach CVOT dotyczących inhibitorów SGLT2 jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów występowała wyjściowo HF. Empagliflozyna zmniejszała ryzyko hospitalizacji z powodu HF o 35% u pacjentów z rozpoznaną HF i bez niej [71]. Kanagliflozyna również istotnie zmniejszała ryzyko hospitalizacji z powodu HF — o 33% [151]. Dapagliflozyna znacząco zmniejszała występowanie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu HF, na co wpływa głównie mniejsza częstość hospitalizacji z powodu HF [152]. Efekt ten był niezależny od istniejącej wcześniej HF. Ertugliflozyna nie zmniejszała występowania złożonego punktu końcowego, jakim był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF, chociaż zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF i częstych hospitalizacji [154, 541].

Ponadto w czterech badaniach oceniano wpływ hamowania SGLT2 u pacjentów z CKD: CREDENCE (z kanagliflozyna) i SCORED (z sotagliflozyna) u pacjentów z T2DM; DAPA-CKD (z dapagliflozyna) i EMPA-KIDNEY (*The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin*) u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. U pacjentów z dużym ryzykiem HF zaobserwowano spójną redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF w zakresie od 23% do 31% [150, 153, 542, 543].

Metaanaliza sześciu badań dotyczących efektów leczenia czterema inhibitorami SGLT2 u pacjentów z T2DM (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program [dwa badania], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE, VERTIS CV) wykazała redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF o 32%, bez różnic między badaniami. Wpływ na hospitalizację z powodu HF był niezależny od ASCVD [155]. Dlatego też inhibitory SGLT2 są zalecane w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z T2DM i wieloma czynnikami ryzyka ASCVD lub stwierdzoną ASCVD.

7.5.2. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1

U pacjentów z T2DM przeprowadzono osiem badań CVOT z zastosowaniem GLP-1 RA, a częstość występowania stwierdzonej HF w tych badaniach wahała się od 9% do 24%. Większość GLP-1 RA miała neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF w RCT z grupą kontrolną przyjmującą placebo oceniających bezpieczeństwo serco-



Rycina 15. Bezwzględna redukcja ryzyka za pomocą stosowania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 w odniesieniu do ryzyka pacjenta na podstawie odsetka punktów końcowych związanych z niewydolnością serca w grupie placebo w odpowiednich badaniach. Wykresy bąbelkowe pokazują konsekwentne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF z czasem z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 we wszystkich badaniach, przy większym ARR u pacjentów z grupy wyższego ryzyka. Rozmiar bąbelka reprezentuje wielkość próby w badaniu. NNT szacuje się na podstawie ARR

Rycina zaadaptowana z Butler i wsp. (2021) [539]

^aW badaniu SOLOIST-WHF nie zgłoszono częstości zdarzeń związanych z pierwszą hospitalizacją z powodu HF ani śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [189]

Skróty: ARR, bezwzględna redukcja ryzyka; CKD, przewlekła choroba nerek; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; NNT, liczba potrzebna do leczenia; RRR, względna redukcja ryzyka; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2

wo-naczyniowe leków hipoglikemizujących u pacjentów z T2DM z ASCVD lub z dużym ryzykiem ASCVD, pomimo zwiększenia częstości akcji serca o 3–5 uderzeń na minutę [70, 72, 158–163, 544]. Ponadto dwie metaanalizy, oceniające osiem badań obejmujących 60 080 pacjentów, wykazały, że leczenie GLP-1 RA zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu HF o 10%–11% w porównaniu z placebo [164, 545].

Badanie AMPLITUDE-O, porównujące efpeglenatydy z placebo, wykazało nominalnie istotną korzyść w zakresie hospitalizacji z powodu HF. Badanie obejmowało stratyfikowaną randomizację według wyjściowego lub przewidywanego stosowania inhibitorów SGLT2 i charak-

teryzowało się największą częstością (15,2%) zastosowania inhibitora SGLT2 spośród badań dotyczących GLP-1 RA. Dane z eksploracyjnej analizy badania AMPLITUDE-O sugerują, że skuteczność i bezpieczeństwo efpeglenatydy były niezależne od jednoczesnego stosowania inhibitora SGLT2, włączając hospitalizację z powodu HF [546].

Przeprowadzono tylko trzy małe RCT dotyczące stosowania GLP-1 RA u pacjentów z HFrEF [547]. W badaniu LIVE losowo przydzielono 241 pacjentów z przewlekłą, stabilną HFrEF z cukrzycą lub bez niej do grupy otrzymującej placebo lub liraglutyd [548]. Chociaż po 24 tygodniach leczenia nie zaobserwowano żadnych zmian w LVEF, jakości życia ani

klasie czynnościowej, więcej poważnych sercowych zdarzeń niepożądanych (utrwalony częstoskurcz komorowy, AF wymagające interwencji i zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca; 12 [10%] vs. 3 [3%] odpowiednio dla liraglutytu i placebo; $P = 0,04$) wystąpiło w grupie liraglutytu. W badaniu FIGHT (*Functional Impact of GLP1 for HF Treatment*) losowo przydzielono 300 pacjentów z cukrzycą i bez niej, z HFrEF i niedawno hospitalizowanych z powodu HF, do grupy otrzymującej liraglutyd lub placebo. Po 180 dniach leczenia pierwszorzędowy punkt końcowy (czas do zgonu, czas do ponownej hospitalizacji z powodu HF i uśredniona w czasie proporcjonalna zmiana stężenia NT-proBNP od wartości wyjściowych do 180 dni) nie różnił się pomiędzy grupami. Ponadto istniała nieistotna różnica między grupami w liczbie rehospitalizacji z powodu HF (63 [41%] w grupie liraglutytu vs. 50 [34%] w grupie placebo; HR 1,30; 95% CI, 0,89–1,88; $P = 0,17$) [549]. Trzecie badanie było małym ($n = 82$), badaniem z randomizacją oceniającym 12-tygodniowe leczenie albiglutylem w porównaniu z placebo u pacjentów z HFrEF. Nie zaobserwowano istotnych różnic w LVEF, teście 6-minutowego marszu, wykorzystaniu glukozy przez mięsień sercowy lub zużyciu tlenu [550]. Badanie było zbyt małe i zbyt krótkie, aby ocenić wyniki kliniczne.

7.5.3. Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4

Cztery inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna i linagliptyna) badano w dedykowanych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego u pacjentów z T2DM z ASCVD lub z jej dużym ryzykiem. Saksagliptyna istotnie zwiększa ryzyko hospitalizacji z powodu HF [172] i nie jest zalecana u pacjentów z cukrzycą i podwyższonym ryzykiem HF. Stosowanie alogliptyny było powiązane z nieistotną statystycznie tendencją w kierunku wzrostu liczby hospitalizacji z powodu HF [173]. Sitagliptyna i linagliptyna miały działanie neutralne [174, 178–180]. Wildagliptyna, której nie badano w badaniu CVOT, nie miała istotnego wpływu na LVEF, ale w małym badaniu doprowadziła do zwiększenia objętości LV [551].

7.5.4. Insulina

U pacjentów z T2DM i zaawansowaną HF stosowanie insuliny jest niezależnie związane z istotnie gorszym rokowaniem [552]. Dwie insuliny bazowe zostały formalnie ocenione w dedykowanych badaniach CVOT. W badaniu ORIGIN 12 537 pacjentów (średnia wieku 63,5 roku) z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z IFG, IGT lub T2DM, przydzielono losowo do grupy otrzymującej insulinę glarginę w dawce dostosowanej do stężenia glukozy we krwi na czczo wynoszącego $\leq 5,3$ mmol/l (≤ 95 mg/dl) lub otrzymującej standardową opiekę. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 6,2 roku wpływ insuliny glarginy na hospitalizację z powodu HF był neutralny [553]. Do podwójnie zaślepienia badania z randomizacją DEVOTE, porównującego ultrałagodzącą insulinę degludec podawaną raz na dobę z insuliną glarginę U100, włączono

7637 pacjentów z T2DM i ASCVD lub z dużym ryzykiem CV [181]. Leczenie insuliną degludec i insuliną glarginę nie różniło się pod kątem hospitalizacji z powodu HF. Wcześniej rozpoznana HF była niezależnie powiązana z ryzykiem przyszłej hospitalizacji z powodu HF [554].

7.5.5. Metformina

Sugeruje się, że metformina jest bezpieczna we wszystkich stadiach HF, przy zachowanej lub stabilnej, umiarkowanej obniżonej czynności nerek (tj. eGFR >30 ml/min/1,73 m²). Jej stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu i hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z insuliną i pochodnymi sulfonilomocznika w badaniach obserwacyjnych, chociaż nie przeprowadzono dedykowanych CVOT z randomizacją i grupą kontrolną, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność metforminy [555–557]. Obawy dotyczące występowania kwasicy mleczanowej nie zostały potwierdzone [558, 559].

7.5.6. Pochodne sulfonilomocznika

Dane dotyczące wpływu pochodnych sulfonilomocznika na HF są niespójne. Dane z dwóch retrospektywnych badań kohortowych, w których wzięło udział 111 971 pacjentów chorych na cukrzycę, sugerują niekorzystny profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się około 20%–60% wyższą śmiertelnością i około 20%–30% większym ryzykiem HF w porównaniu z metforminą [560, 561]. Jednakże w badaniach UKPDS, NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) i ADOPT nie stwierdzono przesłanek zwiększonego występowania HF [127, 562–564]. Ponadto dane z badania CAROLINA porównującego linagliptynę (która w badaniu CARMELINA nie wykazała zwiększonego ryzyka hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z placebo) z glicemipirydem nie wykazały zwiększonego ryzyka hospitalizacji z powodu HF z powodu tej pochodnej sulfonilomocznika [179].

7.5.7. Tiazolidynodiony

W kilku badaniach tiazolidynodiony zwiększały ryzyko hospitalizacji z powodu HF i nie są zalecane u pacjentów z cukrzycą i objawową HF [165, 565–567].

7.5.8. Szczególne rozważania: hipoglikemia i ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca

Chociaż w niektórych, lecz nie we wszystkich, badaniach ciężkie epizody hipoglikemii wiązały się z częstszą hospitalizacją z powodu HF, nie ma jednoznacznych dowodów na związek przyczynowy [139, 140, 554, 568]. Niedawne analizy wykazały dwukierunkowy związek między hipoglikemią a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym HF, co sugeruje, że nie jest to zjawisko przyczynowe, ale raczej odzwierciedla leżącą u jego podstaw kruchość i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [139, 140].

Rycina 16 podsumowuje leczenie hipoglikemizujące pacjentów z HF i T2DM.

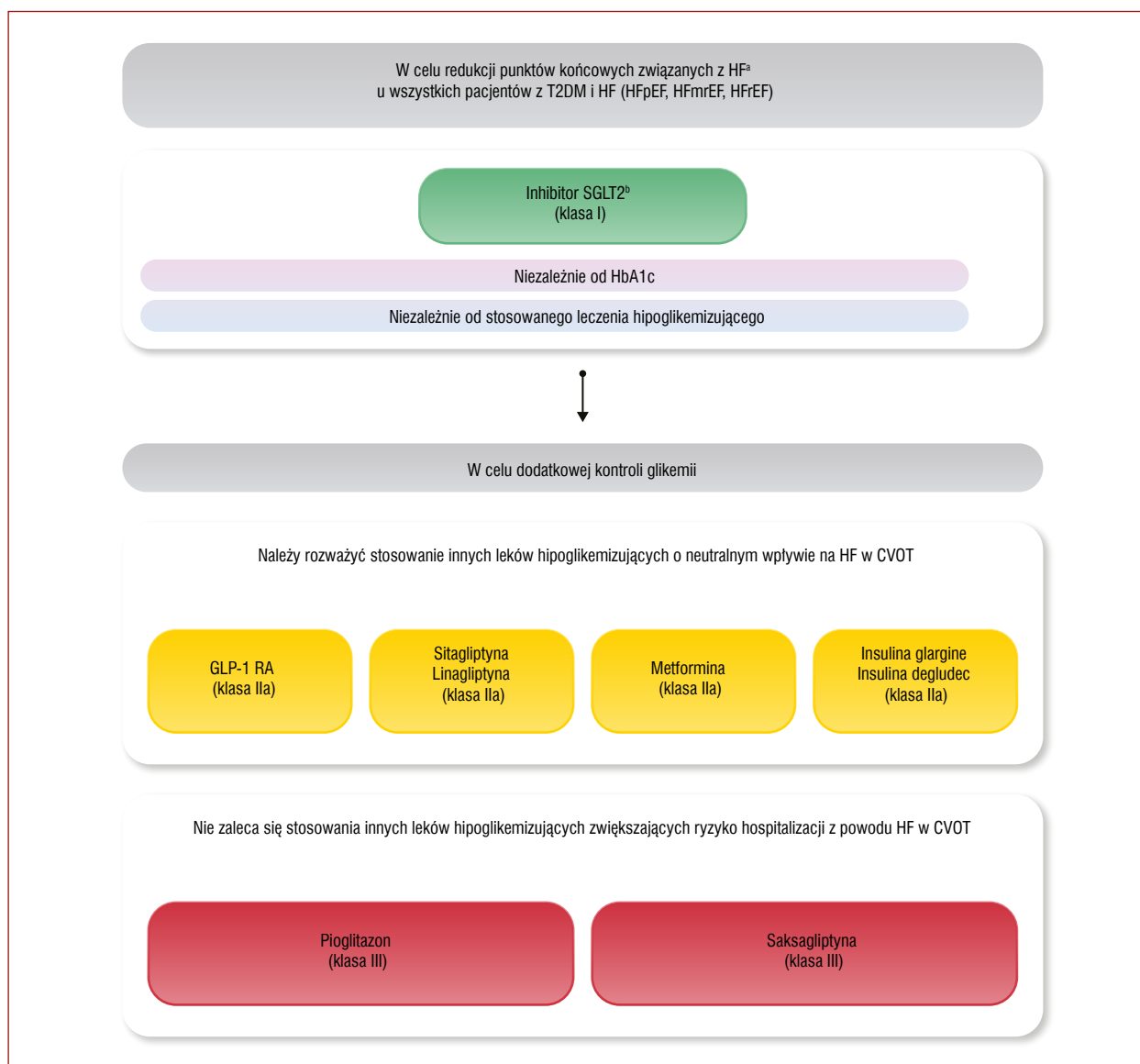
Tabela zaleceń 22. Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewydolnością serca lub bez niej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące leków hipoglikemizujących w celu ograniczenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2, z istniejącą niewydolnością serca lub bez niej		
Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, ertugliflozyna lub sotagliflozyna ^c) są zalecane u pacjentów z T2DM z wieloma czynnikami ryzyka ASCVD lub z rozpoznaną ASCVD w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF [71, 150–153, 541]	I	A
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna ^c) są zalecane u pacjentów z T2DM i HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [189, 491, 494, 497]	I	A
U pacjentów z T2DM i LVEF >40% (HFmrEF i HFpEF) zaleca się empagliflozynę lub dapagliflozynę w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [530, 532, 533]	I	A
Zalecenia dotyczące stosowania dodatkowych leków hipoglikemizujących, których bezpieczeństwo w kontekście hospitalizacji z powodu niewydolności serca zostało udowodnione, u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii		
GLP-1 RA (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd ER, dulaglutyd, efpeglenatyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i należy je rozważyć w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z T2DM z ryzykiem lub rozpoznaną HF [70, 158–164, 545]	Ila	A
Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i należy je rozważyć w leczeniu hipoglikemizującym u chorych na T2DM z ryzykiem lub rozpoznaną HF [174, 179, 180]	Ila	A
Insuliny podstawowe (glargine i degludec) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i należy je rozważyć w leczeniu hipoglikemizującym u chorych na T2DM z ryzykiem lub rozpoznaną HF [553, 554]	Ila	B
Metforminę należy rozważyć w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z T2DM i HF ^d [555, 556, 558]	Ila	B
Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących zwiększających ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych na cukrzycę typu 2		
Pioglitazon wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u pacjentów z cukrzycą i nie jest zalecany w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) [165, 566]	III	A
Inhibitor DPP-4, saksagliptyna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą i nie jest zalecany w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) [172]	III	B
Zalecenia do szczególnego rozważenia		
Zaleca się zmianę leczenia hipoglikemizującego z leków bez udowodnionego wpływu na układ sercowo-naczyniowy lub udowodnionego bezpieczeństwa CV na leki o udowodnionym korzystnym wpływie na układ CV ^e	I	C

W badaniu VERTIS CV ertugliflozyna nie zmniejszyła pierwszorzędowego punktu końcowego (trypunktowego MACE) ani kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF), ale zmniejszyła drugorzędowy eksploracyjny punkt końcowy, jakim była liczba hospitalizacji z powodu HF

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cSotagliflozyna jest podwójnym inhibitorem SGLT1/2; ^dPrzewlekła i stabilna HF; ^eŚrodki o udowodnionym działaniu: inhibitory SGLT2 — empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna; GLP-1 RA — liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd

Skróty: ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; CV, sercowo-naczyniowy; DPP-4, dipeptydylopeptydaza-4; ER, przedłużone uwalnianie; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MACE, poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; s.c., podskórnie; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2



Rycina 16. Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą typu 2

^aObejmuje to hospitalizację z powodu HF lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; ^bEmpagliflozyna, dapagliflozyna lub sotagliflozyna u pacjentów z HFrEF, empagliflozyna lub dapagliflozyna u pacjentów z HFpEF i HFmrEF; ^cPreferowany u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym i jeśli konieczna jest redukcja masy ciała; nie łączyć z inhibitorami DPP-4
Skróty: CVOT, badania dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych; DPP-4, dipeptydylopeptydaza-4; GLP-1 RA, agonista receptora glukagono-podobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2

8. ARYTMIE: MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW, KOMOROWE ZABURZENIA RYTMU ORAZ NAGŁA ŚMIERĆ SERCOWA A CUKRZYCA

Cukrzyca może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca poprzez kilka czynników, w tym: powiązane czynniki ryzyka CV (np. nadciśnienie tętnicze), CVD (tj. CAD, przebyty zawał serca, HF lub udar) oraz czynniki związane z cukrzycą, takie jak kontrola glikemii lub neuropatia cukrzycowa [157, 569–572]. Ryzyko zaburzeń rytmu serca

lub nagłego zgonu sercowego (SCD, *sudden cardiac death*) u pacjentów z cukrzycą najczęściej wiąże się z obecnością i ciężkością CVD, ale czynniki związane z cukrzycą mogą wywoływać arytmie niezależnie od współistniejących chorób sercowo-naczyniowych [157, 573–577]. Ryzyko zaburzeń przewodzenia i konieczności zastosowania stymulatora serca mogą być również wyższe u pacjentów z T2DM w porównaniu z grupą kontrolną, chociaż ogólne postępowanie w tych kwestiach nie powinno różnić się od postępowania u innych pacjentów [578, 579].

8.1. Migotanie przedsionków i cukrzyca

8.1.1. Epidemiologia migotania przedsionków i jego związek z cukrzycą

U pacjentów z T1DM lub T2DM może występować przebudowa elektryczna i strukturalna przedsionków związana ze zwiększoną podatnością na AF [580–583]. Wiele badań epidemiologicznych wykazało związek cukrzycy (głównie T2DM) z występowaniem AF [584, 585]. Najnowsze, duże analizy potwierdziły, że obecność T1DM była również niezależnie powiązana z częstszym występowaniem AF [586–588]. Wykazano związek między czasem trwania cukrzycy i AF, z czego każdy rok leczenia cukrzycy powodował wzrost ryzyka AF o 3% [589]. Metaanaliza 11 badań obejmujących 108 703 przypadków AF u 1 686 097 pacjentów wykazała o 40% większe ryzyko AF u osób chorych na cukrzycę. Efekt był osłabiony, ale nadal istotny po uwzględnieniu innych czynników ryzyka (RR 1,24; 95% CI, 1,06–1,44) [590]. Chociaż bezwzględne wskaźniki zapadalności na AF są wyższe u mężczyzn, względny wskaźnik występowania AF związanego z cukrzycą jest większy u kobiet niż u mężczyzn, zarówno w przypadku T1DM, jak i T2DM [586–588].

Cukrzyca i AF często współistnieją, a gdy do tego dochodzi, znacznie wzrasta ryzyko śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, choroby nerek i HF, niezależnie od typu cukrzycy [541, 577, 591–596]. Czynniki ryzyka powszechnie związane z cukrzycą i AF (i których nie można w pełni od siebie odzielić, np. nadciśnienie tętnicze i otyłość) również mogą pogorszyć rokowanie. W kilku badaniach obserwacyjnych wykazano, że skorygowany względem wieku związek cukrzycy z występowaniem AF nie był już istotny po uwzględnieniu nadciśnienia tętniczego, chorób współistniejących, BMI lub otyłości, co sugeruje, że strategie zapobiegania AF u pacjentów chorych na cukrzycę powinny skupiać się na kontrolowaniu chorób współistniejących powiązanych z cukrzycą (szczególnie ciężaru ciała, bezdechu sennego i ciśnienia tętniczego) [597–600].

Stwierdzono również, że intensywne obniżenie poziomu glukozy (docelowa HbA1c <6,0%) jest związane z podobnym odsetkiem incydentów AF w porównaniu z mniej rygorystycznym podejściem (HbA1c <8,0%) [601]. Na częstość nowych przypadków AF może jednak wpływać leczenie cukrzycy [577]. Wpływ leków obniżających stężenie glukozy na ryzyko AF jest nadal przedmiotem dyskusji. Sugerowano, że metformina i pioglitazon mogą zmniejszać ryzyko AF [602]. Stosowanie inhibitorów SGLT2, w porównaniu z placebo, wiązało się z większą liczbą nowych przypadków AF w badaniu EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna w porównaniu z placebo), ale mniejszą liczbą przypadków AF w badaniach CANVAS (kanagliflozyna w porównaniu z placebo) i DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna w porównaniu z placebo). [71, 151, 153, 603]. W badaniu EMPA-REG OUTCOME empagliflozyna w porównaniu z placebo spójnie zmniejszała ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF

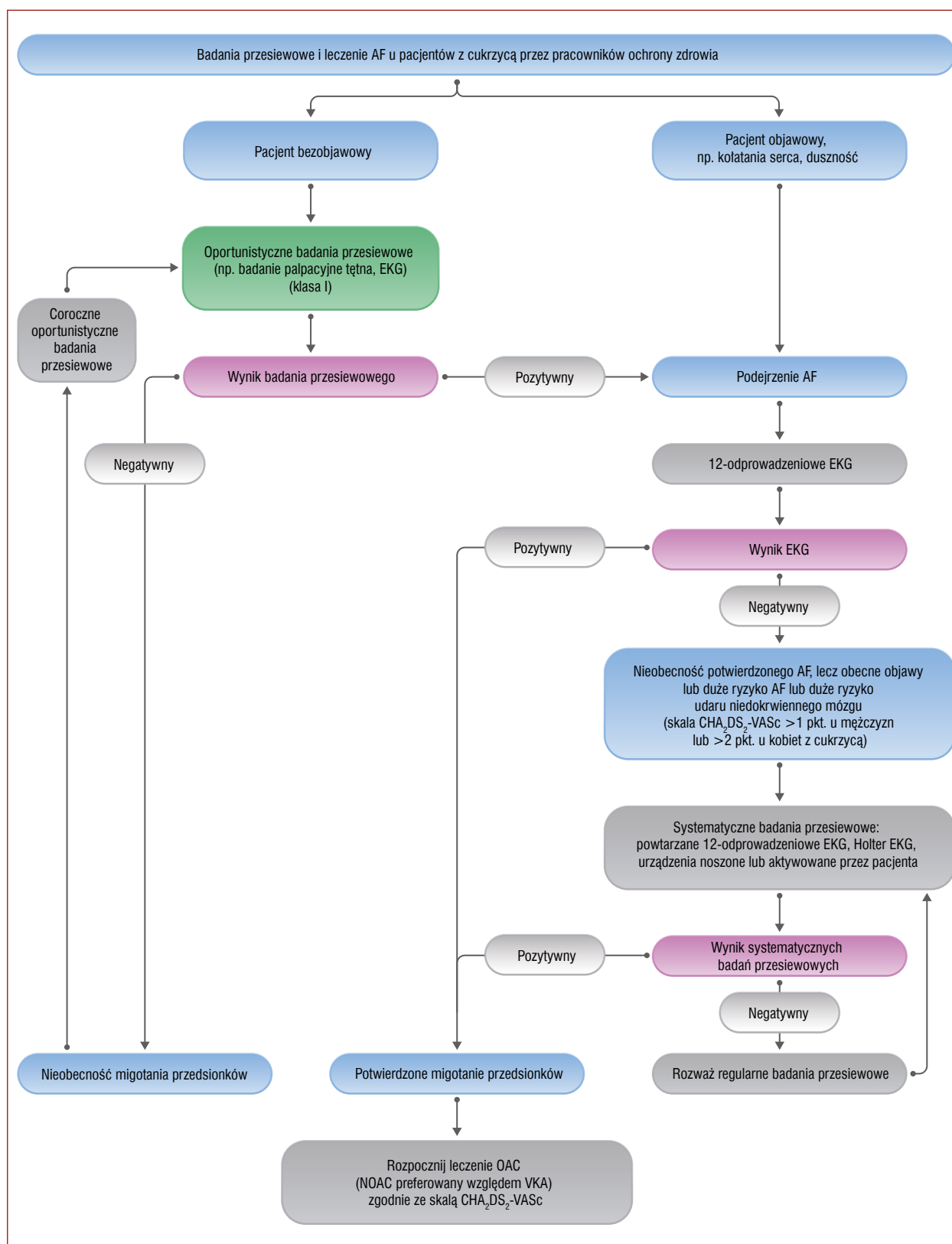
u pacjentów z cukrzycą z lub bez AF ($P_{int} = 0,56$) [604]. Według niedawnych doniesień finerenon może zmniejszać ryzyko AF o nowym początku u pacjentów z T2DM i CKD [605]. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi dla innych MRA w HF [508, 606].

W badaniu ADVANCE u pacjentów z cukrzycą i AF (ok. 8%) ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnych zdarzeń naczyniowo-mózgowych i HF było wyższe w porównaniu z pacjentami z cukrzycą bez AF. Obniżenie BP skutkowało podobnym zmniejszeniem RR dotyczącym zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale, ze względu na większe ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, bezwzględne korzyści z kontroli BP były znacznie wyższe u pacjentów z AF [607]. W badaniu VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*, Długoterminowa ocena walsartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego) u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i nowo rozpoznaną cukrzycą, w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, częściej występowało AF o nowym początku, a ryzyko wystąpienia HF było wyższe [608]. Dlatego też AF u chorych na cukrzycę należy postrzegać jako marker niekorzystnego rokowania, który powinien skłonić do agresywnego leczenia wszystkich współistniejących czynników ryzyka [609].

8.1.2. Badania przesiewowe i leczenie migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą

Wykrywanie AF u chorych na cukrzycę ma konsekwencje kliniczne, jako że ryzyko udaru jest u tych pacjentów znacznie wyższe. Przy braku innych chorób współistniejących, roczne ryzyko udaru mózgu w izolowanej cukrzycy można oszacować na 2,2% rocznie [610]. Ponieważ bezobjawowe (nieme) AF nie jest rzadkością, pacjenci z cukrzycą powinni być oportunistycznie badani pod kątem AF poprzez badanie palpacyjne tętna lub badanie EKG [611]. Pacjenci z cukrzycą obciążeni dużym ryzykiem AF prawdopodobnie odnieśliby korzyści z aktywnych badań przesiewowych w kierunku AF. Potrzeba jednak więcej danych, aby określić optymalne strategie badań przesiewowych w kierunku AF u pacjentów chorych na cukrzycę, uwzględniające również nowoczesny sprzęt, taki jak ubieralne urządzenia cyfrowe (suplement *online*, tab. S16) [612, 613]. Przed rozpoczęciem leczenia kliniczne AF powinno być dobrze udokumentowane za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG (≥ 30 s, ukazującego rytm serca, bez zauważalnych powtarzających się załamek P, z nieregularnymi odstępami R–R, nie wynikającymi z zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego; *ryc. 17*) [600, 614].

U pacjentów z cukrzycą i rozpoznanym AF zaleca się kontrolę częstości rytmu komór w celu złagodzenia objawów i zapobiegania powikłaniom związanym z AF. Pacjenci bezobjawowi wymagają natomiast przede wszystkim profilaktyki przeciwzakrzepowej. U osób z utrzymującymi się objawami pomimo odpowiedniej kontroli częstości rytmu serca lub u osób z dysfunkcją LV wynikającą ze źle kon-



Rycina 17. Badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥ 75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwionny (2 punkty), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (kobiety); EKG, elektrokardiogram; NOAC, doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K; OAC, doustny antykoagulant; VKA, antagonistą witaminy K

trołowanej szybkiej czynności komór należy zastosować strategię kontroli rytmu, w tym kardiowersję, stosowanie leków antyarytmicznych i ablację przezcewnikową, co jest ogólnym postępowaniem w tej sytuacji, niezależnie od występowania cukrzycy [600, 615–617]. Szczegółowe informacje na temat leczenia AF można znaleźć w Wytucznych ESC/EACTS 2020 dotyczących diagnostyki i leczenia migotania przedsionków oraz najnowszych dokumentach naukowych Europejskiego Stowarzyszenia Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) [577, 600, 613].

8.1.3. Zapobieganie udarowi u pacjentów z migotaniem przedsionków i cukrzycą

Do stratyfikacji ryzyka udaru związanego z AF u osób z cukrzycą należy zastosować ustanowioną skalę CHA₂DS₂-VASc (*congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years [2 points], diabetes mellitus, stroke or transient ischaemic attack [2 points], vascular disease, Age 65–74 years, sex category [female]*), zastoinowa HF, nadciśnienie, wiek ≥75 lat [2 punkty], cukrzyca, udar / przemijający napad niedokrwienności [2 punkty], choroba naczyniowa, wiek [65–74 lata], płeć [kobiety]), zgodnie z którą należy rozpocząć profilaktykę udaru mózgu (tj. OAC) u pacjentów z >1 czynnikiem ryzyka [600, 618]. Wynik jest prawdopodobnie wyższy u pacjentów chorych na cukrzycę ze względu na częsty związek z innymi czynnikami ryzyka udaru, takimi jak nadciśnienie tętnicze, wiek powyżej 65 lub 75 lat, współistniejąca choroba naczyniowa czy HF. Kilka badań wykazało,

że obecność cukrzycy była niezależnym predyktorem udaru u pacjentów z AF [619]. Cukrzyca może jednak nie być istotnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u osób w podeszłym wieku [620]. Stroke in AF Working Group określiła RR dla udaru na poziomie 1,7 (95% CI, 1,4–2,0) u pacjentów z AF i cukrzycą, a bezwzględne ryzyko udaru na poziomie 2%–3,5% rocznie u pacjentów nieleczonych przeciwkrzepliwie w tej samej populacji [621]. Cukrzyca prawdopodobnie nie jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu w AF w porównaniu z innymi pozycjami skali CHA₂DS₂-VASc, ale jest ona uwzględniona w tym narzędziu stratyfikacji ryzyka, co daje punkt obok większości innych pozycji [600, 618, 622–624]. Zwiększone ryzyko udaru mózgu związanego z AF i cukrzycą jest podobne w przypadku T1DM i T2DM, z wyjątkiem być może nieznacznie zwiększonego ryzyka w T2DM w porównaniu z T1DM u pacjentów w wieku <65 lat. Ryzyko udaru u pacjentów z cukrzycą i AF może wzrastać wraz z dłuższym czasem trwania cukrzycy, zwiększonym stężeniem HbA1c i większą liczbą chorób współistniejących związanych z cukrzycą, takich jak nefropatia czy retinopatia [625, 626].

Przy rozpoczęciu leczenia OAC należy wykorzystać kliniczną skalę oceny ryzyka krwawienia, taką jak HAS-BLED (*hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly*), nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek/wątroby, udar, przebyte krwawienie lub predyspozycja do krwawień,

Tabela zaleceń 23. Zalecenia dotyczące migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Badania przesiewowe		
Oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF za pomocą palpacyjnego badania tętna lub EKG są zalecane u pacjentów ≥65. roku życia [577, 611, 630, 631]	I	B
Oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF za pomocą palpacyjnego badania tętna lub EKG są zalecane u pacjentów z cukrzycą <65. roku życia (szczególnie jeśli występują inne czynniki ryzyka), ponieważ u pacjentów z cukrzycą AF występuje częściej w młodszym wieku [577, 611, 631, 632]	I	C
Systematyczne badania przesiewowe z użyciem EKG należy rozważyć w celu wykrywania AF u pacjentów ≥75. roku życia lub u tych z dużym ryzykiem udaru [577, 633–635]	IIa	B
Leczenie przeciwkrzepliwe		
Doustne leczenie przeciwkrzepliwe zaleca się w celu zapobiegania udarowi u pacjentów z AF i cukrzycą oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru (CHA ₂ DS ₂ -VASc) [636]	I	A
W zapobieganiu udarowi w przebiegu AF zaleca się stosowanie NOAC zamiast VKA, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi protezami zastawek lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej [637]	I	A
Należy rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarowi u pacjentów z AF i cukrzycą, ale bez innych czynników ryzyka udaru zawartych w CHA ₂ DS ₂ -VASc. Dotyczy to pacjentów z T1DM lub T2DM w wieku <65 lat [638–640]	IIa	B
Należy rozważyć zastosowanie formalnej, ustrukturyzowanej skali oceny ryzyka krwawienia (HAS-BLED) w celu identyfikacji modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia u pacjentów z cukrzycą i AF oraz w celu identyfikacji pacjentów wymagających dokładniejszej obserwacji [641–643]	IIa	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar lub przemijający atak niedokrwienności (2 punkty), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (kobiety); EKG, elektrokardiogram; HAS-BLED, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek/wątroby, udar, przebyte krwawienie lub predyspozycja do krwawień, labilność INR, osoby starsze (>65 lat), leki/alkohol; NOAC, doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K; T1DM, cukrzyca typu 1; T2DM, cukrzyca typu 2; VKA, antagonisty witaminy K

labilny międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*], osoby w podeszłym wieku (>65 lat], jednocześnie stosowanie innych leków i nadużywanie alkoholu), do identyfikacji pacjentów z ryzykiem krwawienia i, co ważne, uwzględnić potencjalnie odwracalne czynniki ryzyka krwawienia (które należy wziąć pod uwagę u wszystkich pacjentów, niezależnie od wyniku w skali HAS-BLED) [600]. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą podobna redukcja RR w przypadku OAC ogólnie przekłada się na większe ARR w populacji chorych na cukrzycę [577]. Przewaga skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w porównaniu z warfaryną wydają się zachowane u pacjentów z AF i cukrzycą, niezależnie od ich wyjściowego ryzyka udaru lub obecności innych czynników ryzyka CV [577, 627–629].

8.2. Komorowe zaburzenia rytmu oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej i cukrzyca

W porównaniu z populacją ogólną u pacjentów chorych na cukrzycę występuje zwiększone ryzyko zarówno SCD, jak i nie-SCD [575, 615, 644–646]. W metaanalizie wyników 14 badań obejmujących 346 356 uczestników i 5647 przypadków SCD, ryzyko SCD było dwukrotnie wyższe u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (skorygowany HR 2,25; 95% CI, 1,70–2,97) [647]. Jednak u pacjentów chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia nie-SCD było również prawie trzykrotnie większe w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (skorygowany HR 2,90; 95% CI, 1,89–4,46) [646]. Mężczyźni w każdym wieku są obarczeni większym ryzykiem SCD niż kobiety, ale w przypadku cukrzycy ryzyko SCD jest wyższe zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [575, 615, 644–646, 648].

Zarówno hiperglikemia, jak i hipoglikemia są niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem komorowych zaburzeń rytmu [649]. Hipoglikemia spowodowana insuliną została powiązana ze śmiercią w nocy (zwaną także „zespołem zmarłego w łóżku”) w T1DM, a w kilku badaniach dotyczących T2DM zgłaszano zgonu z powodu arytmii [187, 576, 650–654]. Cukrzycowa choroba nerek może również odgrywać rolę w mechanizmie arytmicznym nagłego zgonu w tych okolicznościach [655].

Trudno jest udokumentować zaburzenia rytmu związane z hipoglikemią, ale badania obserwacyjne z zastosowaniem CGM i monitorowania Holtera w małych kohortach pacjentów z T2DM wykazały, że epizody hipoglikemii były częste, często bezobjawowe i związane z różnymi zaburzeniami rytmu [656, 657]. W porównaniu z hipoglikemią w ciągu dnia epizody nocne występowały częściej i wiązały się z większym ryzykiem bradykardii lub ektopii przedsionkowej, ponadto komorowe zaburzenia rytmu były równie częste [656, 657].

Stosowanie leków antyarytmicznych powinno odbywać się z zachowaniem ogólnych zasad i środków ostrożności związanych z leczeniem farmakologicznym zaburzeń rytmu serca [600, 658]. U pacjentów z cukrzycą

i wszczepionym ICD stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u osób z adekwatnymi interwencjami urządzenia w porównaniu do pacjentów bez interwencji ICD. Z drugiej strony, u pacjentów chorych na cukrzycę ryzyko nieadekwatnych interwencji lub wyładowania ICD może być niższe, ponieważ prowadzą raczej mniej aktywny tryb życia, co skutkuje rzadszym występowaniem tachykardii zatokowej wywołanej wysiłkiem fizycznym, a także mniejszą częstością występowania złamań elektrody [600, 658, 659].

Badania obserwacyjne wykazały istotne wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc, *correct QT interval*), prawdopodobnie związane z powikłaniami mikronaczyniowymi, nietypowe wzorce mikrowoltowej zmienności załamek T, nieprawidłową zmienność rytmu serca lub turbulencję rytmu serca u pacjentów z cukrzycą, ale żaden z tych testów nie powinien być rutynowo stosowany do oceny ryzyka wystąpienia arytmii komorowych lub SCD w praktyce klinicznej [658, 660–668]. Zarówno hiper-, jak i hipoglikemia mogą mieć także bezpośredni wpływ na odstęp QTc [669–671]. Do mechanizmów, dzięki którym hiperglikemia może powodować komorowe zaburzenia rytmu, mogą należeć: zwiększona aktywność układu współczulnego, zwiększona cytoplazmatyczna zawartość wapnia w miocytach lub jedno i drugie [672]. Ryzyko zdarzeń sercowych jest zwykle związane z podstawową chorobą serca, a nie z obecnością przedwczesnych pobudeń komorowych [669–671].

Nie istnieje specyficzny protokół badań przesiewowych w kierunku SCD dla pacjentów z cukrzycą, ale wszyscy, u których rozpoznano cukrzycę, powinni być poddawani regularnej ocenie pod kątem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub strukturalnej choroby serca [48, 576, 658]. Pacjentów z cukrzycą i objawami mogącymi odpowiadać zaburzeniom rytmu serca (np. kołatanie serca, stany przedomdleniowe lub omdlenia) należy poddać dalszej, szczegółowej diagnostyce [576]. Pacjentów z cukrzycą i obecnością licznych przedwczesnych pobudeń komorowych, epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego lub objawami sugerującymi HF należy zbadać pod kątem występowania podstawowej strukturalnej choroby serca i ocenić, czy kwalifikują się do wszczepienia ICD. Jest to ogólna zasada postępowania z pacjentami z HF, niezależnie do obecności cukrzycy [658]. W przypadku utrwalonych komorowych zaburzeń rytmu serca diagnostyka podstawowej strukturalnej choroby serca za pomocą technik obrazowych i koronarografii jest zwykle konieczna, jeśli nie można zidentyfikować wyraźnych czynników wyzwalających, takich jak zaburzenia gospodarki elektrolitowej [48, 576, 658].

Chociaż zaburzenia rytmu serca nie były szczegółowo oceniane w badaniach LEADER oraz EMPA-REG OUTCOME wysunięto hipotezę, że działanie antyarytmiczne tych leków (być może za pośrednictwem wpływu na zwiększone wydzielanie glukagonu lub zwiększonego stężenia ciał ketonowych we krwi, które mogą mieć działanie hamujące na układ współczulny), przyczynia się do zmniejszenia

ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [71, 72]. W badaniu DAPA-HF dapagliflozyna zmniejszała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją i nagły zgon, o 21% u pacjentów z HFrEF w porównaniu z placebo [673]. Korzyści obserwowano głównie >9 miesięcy po randomizacji, co sugeruje, że korzystne działanie dapagliflozyny wymaga czasu, aby się rozwinąć, i może obejmować mechanizmy komórkowe spowalniające progresję HFrEF [674]. Jednakże niedawna metaanaliza wykazała, że hamowanie SGLT2 nie było powiązane z ogólnie niższym ryzykiem SCD lub komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z T2DM i/lub HF i/lub CKD, chociaż estymacje punktowe sugerują występowanie potencjalnych korzyści [675].

9. PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK I CUKRZYCA

9.1. Przewlekła choroba nerek — definicje, ocena zaawansowania i badania przesiewowe

Przewlekła choroba nerek ma ogromny wpływ na globalną chorobowość i śmiertelność [676]. CKD definiuje się jako nieprawidłowości w budowie lub funkcjonowaniu nerek, utrzymujące się przez >3 miesiące, mające konsekwencje dla zdrowia. Klasyfikuje się ją głównie według kategorii współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) i albuminurii [677]. Grupa badawcza CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, *chronic kidney disease epidemiology*) opracowała dokładne równania opisujące eGFR, oparte na pomiarach kreatyniny ± cystatyny C [678]. Wartość eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nie oznacza CKD, chyba że występuje albuminuria lub inny dowód choroby nerek (tab. 11) [677]. Jednakże utrzymujący się spadek

eGFR <60 ml/min/1,73 m² (tj. stadia G3–5) jest wystarczający do potwierdzenia CKD. Taki poziom eGFR wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD i progresji CKD [43, 679, 680]. Najbardziej zaawansowane stadium CKD charakteryzuje się eGFR <15 ml/min/1,73 m², a ostatnio wdrożona nomenklatura określa to mianem „niewydolności nerek” [681]. Tak niski poziom eGFR może stwarzać konieczność rozpoczęcia podtrzymującej terapii nerkozastępczej (KRT, *kidney replacement therapy*) [677].

Albuminuria jest wczesnym markerem nefropatii i pozwala przewidzieć zarówno ryzyko niewydolności nerek, jak i chorób sercowo-naczyniowych niezależnie od eGFR [43, 682]. Nefropatia spowodowana cukrzycą jest główną przyczyną CKD na całym świecie, a wykonywanie badań przesiewowych w kierunku CKD u pacjentów chorych na cukrzycę jest zalecane przynajmniej raz w roku [676, 677]. Pomiar UACR w pojedynczej próbce moczu jest skuteczną metodą identyfikacji i ilościowej oceny albuminurii [677, 683]. Zmiany nachylenia krzywej UACR lub GFR w czasie wykorzystuje się jako zastępcze punkty końcowe w badaniach dotyczących nefroprotekcji, ale bardziej jednoznaczne wykazanie zmniejszenia ryzyka niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą na ogół wymaga katagorycznych punktów końcowych w oparciu o utrzymujący się spadek GFR o $\geq 40\%$ [684, 685].

9.2. Kontrola ryzyka sercowo-naczyniowego i postępu niewydolności nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą

Ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego wzrasta stopniowo wraz ze spadkiem poziomu eGFR, a u osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek szczególnymi cechami obrazu klinicznego są nieprawidłowości strukturalne serca, HF i wystąpienie nagłego zgonu [679,

Tabela 11. Stopnie zaawansowania KDIGO według współczynnika filtracji kłębuszkowej i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu, kolory przedstawiają ryzyko rozpoczęcia podtrzymującej terapii nerkozastępczej

Stadium eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Stadium albuminurii		
	A1 <3 mg/mmol (<30 mg/g)	A2 3–30 mg/mmol (30–300 mg/g)	A3 >30 mg/mmol (>300 mg/g)
G1 (≥ 90)			
G2 (60–89)			
G3a (45–59)			
G3b (30–44)			
G4 (15–29)			
G5 (<15)			

Należy zauważyć, że w tej klasyfikacji do przeliczenia stosunku albuminy do kreatyniny w moczu z mg/mmol na mg/g stosuje się proporcję 1:10, ale dokładna proporcja wynosi 1:8,84

Kolor zielony oznacza małe ryzyko (i oznacza brak CKD, jeśli nie ma strukturalnych lub histologicznych dowodów na chorobę nerek). W porównaniu z małym ryzykiem (szacowanym na 0,04/1000 pacjentolat), kolor żółty oznacza umiarkowanie zwiększone ryzyko (co najmniej ok. 5×), pomarańczowy oznacza duże ryzyko (co najmniej ok. 20×), a kolor czerwony oznacza bardzo duże ryzyko (co najmniej ok. 150×). Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w przybliżeniu odzwierciedla ten sam schemat

Tabela zaadaptowana z wytycznych praktyki klinicznej KDIGO 2012 dotyczących oceny i leczenia przewlekłej choroby nerek. Przedruk za zgodą firmy Elsevier [677]

Skróty: eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; CKD, przewlekła choroba nerek

680, 686–688]. Zwiększone ryzyko CAD także towarzyszy CKD, często z zwapnieniem blaszek miażdżycowych [679, 689]. Przyspieszone zwapnienie warstwy środkowej naczyń ze zwiększoną sztywnością naczyń jest również cechą CKD i jest spowodowane zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, określanej jako zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek (CKD-MBD, *chronic kidney disease–mineral bone disorder*) [690, 691]. Postępowanie odnośnie do ryzyka CVD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą może zatem wymagać rozważenia wielu interwencji oraz wzięcia pod uwagę czynników ryzyka zarówno tradycyjnych, jak i specyficznych dla CKD [361, 692–694].

Wszystkim pacjentom z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek należy zaproponować standardowe poradnictwo na temat palenia, odżywiania i ćwiczeń fizycznych [45]. Podwyższone BMI jest niezależnie związane z ryzykiem wystąpienia CKD, a interwencje behawioralne sprzyjające utracie masy ciała u osób chorych na T2DM zmniejszają prawdopodobieństwo rozwoju przewlekłej choroby nerek o profilu bardzo dużego ryzyka KRT w dłuższej perspektywie [57, 695, 696]. Postępowanie u osób chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek opiera się wówczas na sekwencyjnym rozpoczynaniu i zwiększaniu dawek interwencji farmakologicznych o udowodnionej skuteczności (ryc. 18).

Terapia oparta na statynach zmniejsza ryzyko poważnych zdarzeń związanych z miażdżycą (tj. zgonu z przyczyn wieńcowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru niedokrwiennego i rewaskularyzacji naczyń wieńcowych) u pacjentów z CKD, ale nie spowalnia znacząco progresji CKD [248, 697–699]. Wyniki badań dotyczących terapii opartej na statynach, połączone we wspólnych metaanalizach, wykazują tendencję do niższego względnego zmniejszenia występowania poważnych zdarzeń związanych z miażdżycą na mmol/l redukcji stężenia LDL-C w miarę spadku eGFR, przy niepewności co do korzyści wśród pacjentów dializowanych [697]. Zmniejszenie redukcji RR przy zmniejszonym eGFR oznacza, że w celu maksymalizacji korzyści wymagane są bardziej intensywne schematy leczenia obniżające stężenie LDL-C [697]. Celem leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą powinno być bezpieczne osiągnięcie możliwie największej bezwzględnej redukcji stężenia LDL-C [697, 700].

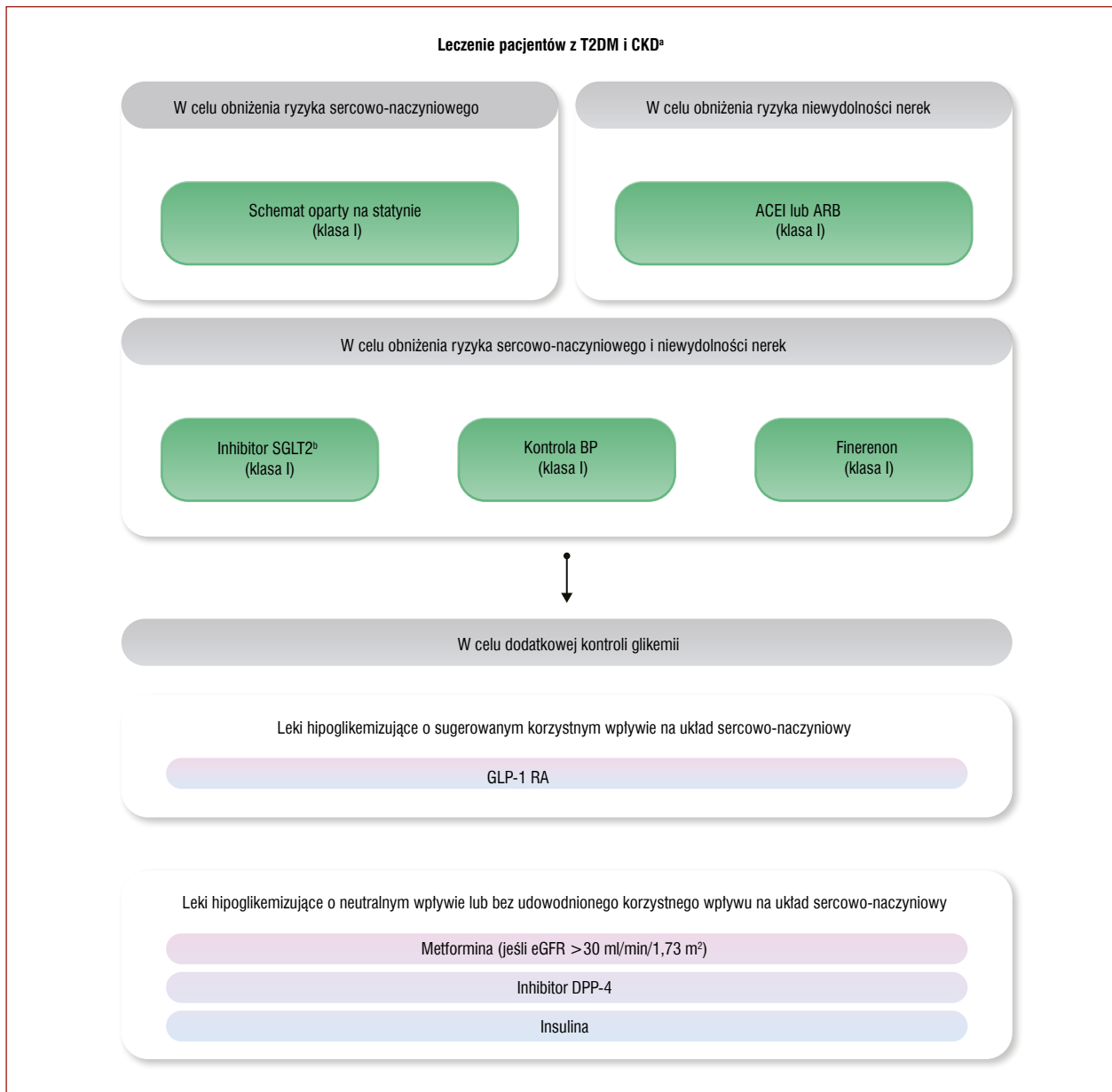
Wyniki czterech dużych badań, w których uczestniczyły różne grupy pacjentów z CKD, potwierdziły bezpieczeństwo intensywnego obniżania stężenia LDL-C samymi statynami (atorwastatyną, rozuwastatyną, fluwastatyną) lub skojarzeniem umiarkowanej dawki simwastatyny z ezetymibem [698, 701–704]. Chociaż nie przeprowadzono osobnego, obszernego badania dotyczącego inhibitora PCSK9 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, analizy podgrup według stopnia zaawansowania CKD przeprowadzone w badaniu FOURIER dotyczącym ewolokumabu, inhibitora PCSK9, wykazały, że jego działanie obniżające stężenie LDL-C było zachowane u pacjentów z przewlekłą

chorobą nerek w stadium G3, a korzyści CV w zakresie zdarzeń związanych z miażdżycą okazały się niemodyfikowane przez wyjściowy eGFR [699].

W wynikach dużych badań, do których włączono pacjentów z T2DM i CKD, wykazano, że niektóre leki opracowane w celu kontrolowania ryzyka CVD lub hiperglikemii zmniejszają ryzyko progresji CKD (ryc. 18). Obejmują one inhibitory RAS, inhibitory SGLT2 i finerenon. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że interwencje te należy rozpocząć wcześniej, aby zapobiec uszkodzeniom narządowym u pacjentów z grupy ryzyka.

Blokowanie RAS za pomocą ACEI (kaptopryl) lub ARB (irbesartan/losartan) zapobiegało niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą i jawnej nefropatii w dedykowanych badaniach dotyczących zdarzeń klinicznych [705–707]. ARB (irbesartan/telmisartan) również spowalniają progresję mikroalbuminurii (albuminuria w stadium A2) do jawnej nefropatii [708, 709]. Stosowanie powyższych inhibitorów RAS jest więc zalecane u pacjentów z cukrzycą od razu po klinicznym rozpoznaniu CKD. Nie zaleca się jednak łączenia ARB z ACEI, ponieważ wyniki dużych badań wykazały zwiększone ryzyko hiperkalemii i ostrego uszkodzenia nerek, bez wyraźnych dodatkowych korzyści wynikających z takiej „podwójnej blokady” w zakresie ryzyka niewydolności nerek lub chorób sercowo-naczyniowych [710].

Natomiast połączenie inhibitora SGLT2 z ACEI lub ARB ma wyraźny korzystny wpływ na ryzyko niewydolności nerek i hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i T2DM [153, 542]. Badania z grupa kontrolną otrzymującą placebo CREDENCE, DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*) i EMPA-KIDNEY zostały wszystkie przedwcześnie przerwane ze względu na skuteczność podczas badania odpowiednio kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny [153, 543, 711]. We wszystkich trzech badaniach wykazano, że wyjściowy eGFR nie wpływa na redukcję RR w przypadku progresji choroby nerek, przy czym badanie EMPA-KIDNEY wykazało wyraźne korzyści u pacjentów z eGFR 20–30 ml/min/1,73 m² [153, 542, 543, 712, 713]. W EMPA-KIDNEY oceniano 254 pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m² w momencie randomizacji, u których po rozpoczęciu leczenia inhibitorami SGLT2 kontynuowano je aż do konieczności rozpoczęcia KRT. Ponieważ u pacjentów z obniżonym eGFR występuje najwyższe bezwzględne ryzyko progresji choroby nerek, wyniki tych badań powinny zachęcać do rozpoczęcia podawania inhibitorów SGLT2 pacjentom z przewlekłą chorobą nerek z eGFR wynoszącym co najmniej 20 ml/min/1,73 m² i kontynuowania ich stosowania aż do momentu konieczności rozpoczęcia KRT (pomimo niskiego eGFR znacznie osłabiającego ich działanie obniżające HbA1c). Metaanaliza wyników wszystkich dużych badań dotyczących inhibitorów SGLT2 pokazuje, że korzystny wpływ stosowania inhibitorów SGLT2 na ryzyko hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych również nie jest modyfikowany przez eGFR (na poziomie badań;

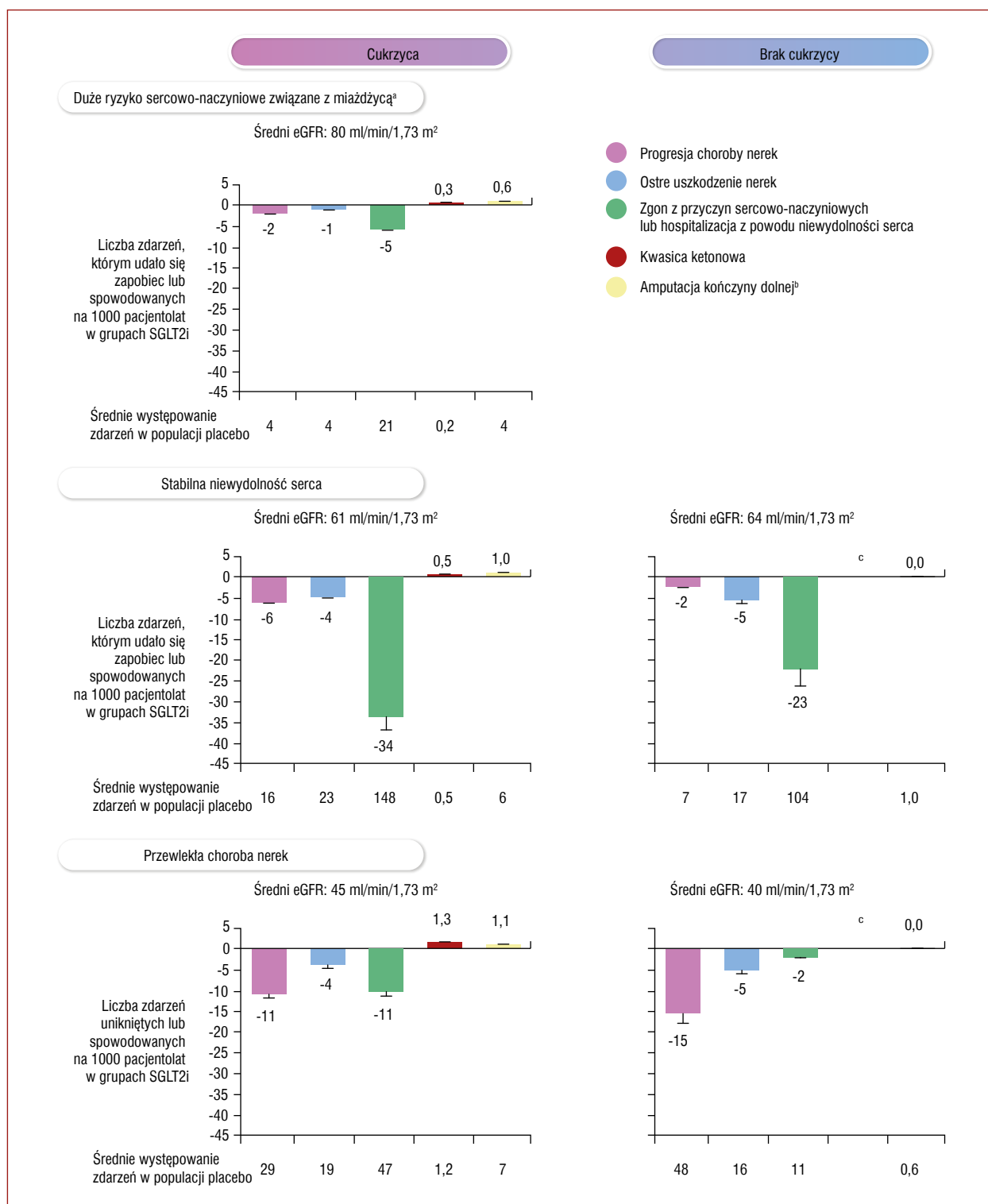


Rycina 18. Postępowanie farmakologiczne w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego lub niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek

^aSchemat oparty na statynie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe w przewlekłej chorobie nerek, podczas gdy ACEI lub ARB zmniejszają ryzyko niewydolności nerek. Inhibitory SGLT2, kontrola BP i finerenon zmniejszają zarówno ryzyko sercowo-naczyniowe, jak i ryzyko niewydolności nerek. Inhibitory SGLT2, inhibitory RAS i finerenon są szczególnie skuteczne w zmniejszaniu ryzyka niewydolności nerek w przypadku obecności albuminurii (np. UACR ≥ 3 mg/mmol [30 mg/g]; stadium A2 i A3); ^bKanagliflozyna, empagliflozyna lub dapagliflozyna
Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CKD, przewlekła choroba nerek; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; DPP-4, dipeptydylopeptydaza-4; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; RAS, układ renina-angiotensyna; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

ryc. 19 [714]. Jednoczesny inhibitor SGLT1/2, sotagliflozyna, oceniano w porównaniu z placebo w badaniu SCORED u pacjentów z T2DM i CKD (eGFR 25–60 ml/min/1,73 m²). Stosowanie sotagliflozyny zmniejszyło pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy, obejmujący całkowitą liczbę

zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu HF i pilnych wizyt z powodu HF o 26% w porównaniu z placebo (HR 0,74; 95% CI, 0,63–0,88; $P < 0,001$). Dlatego u pacjentów z T2DM po stwierdzeniu pierwszych klinicznych wykładników CKD zaleca się rozpoczęcie



Rycina 19. Bezwzględne korzyści i szkody związane ze stosowaniem inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 u pacjentów z cukrzycą i bez niej

Skróty: eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; RR, ryzyko względne; SE, błąd standardowy; SGLT2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

Efekty bezwzględne specyficzne dla grupy pacjentów oszacowane poprzez zastosowanie RR specyficznego dla podgrupy z cukrzycą do średniej częstości zdarzeń w ramionach placebo (tylko pierwsze zdarzenie). Liczby ujemne wskazują zdarzenia, których można uniknąć poprzez stosowanie inhibitora SGLT2 na 1000 pacjentolat. Słupki błędów przedstawiają SE liczby zdarzeń, których udało się uniknąć lub które spowodowano, oszacowane na podstawie niepewności RR. Średnie wartości eGFR podano dla połączonych populacji objętych badaniem według grupy pacjentów i obecności cukrzycy. Średnie częstości zdarzeń w populacji placebo to bezwzględna liczba zdarzeń na 1000 pacjentolat w grupach placebo we wszystkich badaniach w odpowiedniej subpopulacji.

^aDodatkowo zaobserwowano mniejszą o dwa (SE 0,5) liczbę zawałów serca na 1000 pacjentolat leczenia SGLT2i w grupie chorych na cukrzycę z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym związanym z miażdżycą; ^bRR mające na celu określenie bezwzględnego wpływu na amputację kończyny dolnej obejmowały badanie CANVAS; ^cZbyt mało przypadków kwasicy ketonowej, aby oszacować bezwzględny wpływ Rycina zaadaptowana z Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Artykuł ogólnodostępny, rozpowszechniany na warunkach licencji Creative Commons CC-BY. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> [714]

leczenia inhibitorem SGLT2 wraz z ACEI lub ARB. U pacjentów z T1DM i CKD brakuje dużych badań klinicznych z wystarczającym okresem obserwacji. Oznacza to, że nie jest jasne, czy bezwzględny korzystny wpływ stosowania inhibitorów SGLT2 na ryzyko niewydolności nerek i powikłań sercowo-naczyniowych jest przewyższany przez duże bezwzględne ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej podczas stosowania inhibitorów SGLT2 [715, 716].

MRA obniżają ciśnienie tętnicze i zmniejszają albuminurię u pacjentów z CKD [717]. Kontrolowane placebo badania FIDELIO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease*) oraz FIGARO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease*), w których oceniano niesteroidowy MRA, finerenon, wykazały, że skutki te przekładają się na zmniejszone ryzyko niewydolności nerek i redukcję złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem lub hospitalizację z powodu HF u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i T2DM, którzy przyjmują już maksymalną dawkę ACEI lub ARB [718–720]. FIDELIO-DKD wykazało zmniejszenie ryzyka categorycznego nerkowego punktu końcowego, czyli pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego obejmującego niewydolność nerek, utrzymujący się spadek eGFR o co najmniej 40% lub śmierć z przyczyn nerkowych, u pacjentów z eGFR 25–60 ml/min/1,73 m² i UACR 34–567 mg/mmol (30–5000 mg/g) lub eGFR 60–75 ml/min/1,73 m² przy UACR 34–567 mg/mmol (300–5000 mg/g; średni eGFR 43 ± 13 ml/min/1,73 m²; mediana UACR 96 mg/mmol [852 mg/g]) [719].

Informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności łączenia MRA z inhibitorami SGLT2 w CKD są ograniczone, jako że taką kombinację leków zalecono u jedynie ok. 4% pacjentów w FIDELIO-DKD, ok. 8% pacjentów w FIGARO-DKD i ok. 5% pacjentów w DAPA-CKD, a w CREDESCENCE nie stosowano jej wcale [153, 718, 719, 721]. Analizy podgrup dotyczące pacjentów, którym zalecono jednocześnie MRA i inhibitor SGLT2 sugerują, że ich łączne stosowanie nie modyfikuje wyników określających bezpieczeństwo uzyskanych w kluczowych badaniach [150, 189, 722–726].

Z badań FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD wykluczono pacjentów ze stężeniem potasu >4,8 mmol/l, ponieważ MRA powodują hiperkaliemię [718, 719]. Nie wydaje się, aby łączenie inhibitorów RAS i SGLT2 powodowało hiperkaliemię. Wysłunięto hipotezę, że inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko ciężkiej hiperkaliemii u osób z HF stosujących MRA [153, 542, 710, 723, 724, 727, 728]. Dlatego u pacjentów z T2DM i eGFR >60 ml/min/1,73 m² przy UACR ≥34 mg/mmol (≥300 mg/g), lub eGFR 25–60 ml/min/1,73 m² i UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) zaleca się stosowanie finerenonu w dodatku do inhibitora RAS, przy odpowiedniej kontroli stężenia potasu [718, 719].

9.3. Kontrola ciśnienia tętniczego i glikemii u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek

U pacjentów z T2DM obniżenie BP zmniejsza ryzyko CV, przy podobnych względnych korzyściach u osób z CKD i bez CKD [196, 693, 729]. Stopień redukcji ryzyka względnego CVD na każde obniżenie SBP o 10 mm Hg jest większe u pacjentów z wyjściowym SBP ≥140 mm Hg, ale widoczna jest wyraźna redukcja ryzyka udaru mózgu i albuminurii wraz z dalszym zmniejszeniem SBP u osób z SBP <140 mm Hg [196]. Nie ma jednak pewności, czy intensywne obniżanie umiarkowanie podwyższonego SBP zapobiega niewydolności nerek.

Wpływ ścisłej kontroli glikemii na ryzyko niewydolności nerek, w porównaniu ze standardową kontrolą, również nie jest pewny, ale takie podejście zmniejsza ryzyko rozwoju lub pogorszenia nefropatii cukrzycowej na podstawie oceny albuminurii [132, 133, 730]. U osób chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek sugeruje się przyjęcie spersonalizowanej wartości docelowej HbA1c na poziomie 6,5%–8,0% (48–64 mmol/mol), przy czym w dalszym ciągu zalecana jest wartość docelowa <7,0% (<53 mmol/mol) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych, jeśli jest ona możliwa do osiągnięcia [132, 133]. U pacjentów z eGFR >30 ml/min/1,73 m² można stosować metforminę po odpowiednim dostosowaniu dawki, ale przy eGFR <30 ml/min/1,73 m² należy przerwać podawanie metforminy, aby uniknąć ryzyka kwasicy mleczanowej w wyniku jego akumulacji [731, 732].

W przewlekłej chorobie nerek monitorowanie HbA1c może być mniej wiarygodne, gdy eGFR wynosi <30 ml/min/1,73 m², a samokontrola lub CGM mogą pomóc w bezpiecznym osiągnięciu ścisłej kontroli glikemii u takich pacjentów [45].

Kolejną potencjalną strategią pomagającą w osiągnięciu docelowych wartości glikemii u pacjentów z CKD jest stosowanie GLP-1 RA. Ekstrapolacja dowodów z badań u pacjentów z T2DM sugeruje, że GLP-1 RA bezpiecznie poprawiają kontrolę glikemii i mogą redukować masę ciała i ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z CKD [164]. Metaanaliza wyników badań dotyczących GLP-1 RA (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd, albiglutyd, dulaglutyd, efpeglenatyd) wykazała, że korzystnie obniżają one poziom albuminurii w T2DM, przy czym niektóre GLP-1 RA zmniejszają występowanie MACE u osób z obecną chorobą CVD lub z dużym ryzykiem CV [164]. Wielkość redukcji RR w MACE wydaje się podobna u osób z obniżonym eGFR lub bez niego [164]. Dulaglutyd został przetestowany u pacjentów z T2DM i CKD w stadiach G3–4. Był porównywalnie skuteczny w obniżaniu poziomu HbA1c co insulina glargine, ale zmniejszał masę ciała, rzadziej powodował objawową hipoglikemię i spowalniał spadek eGFR w porównaniu z insuliną glargine [733]. Nie potwierdzono jeszcze korzyści stosowania GLP-1 RA w zakresie ryzyka niewydolności nerek, a ostateczna oce-

na semaglutytu w badaniu FLOW (*Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease*) z udziałem 3535 pacjentów z T2DM i CKD z albuminurią jest w toku [734].

Alternatywą dla GLP-1 RA w CKD jest inhibitor DPP-4. Linagliptyna bezpiecznie obniża HbA1c u pacjentów z T2DM i CKD, ale nie obniża ryzyka chorób układu krążenia lub niewydolności nerek [180].

9.4. Rola terapii przeciwwązkowej i strategii inwazyjnych w leczeniu choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek

Niskie dawki ASA (75–100 mg raz na dobę) są wskazane u pacjentów z cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek i ASCVD [325]. W pierwotnej profilaktyce ASCVD w T2DM i CKD korzyści i ryzyko stosowania małych dawek ASA można doskonale zrównoważyć [291, 292, 325, 735]. Przewlekła choroba nerek wiąże się zarówno ze zwiększonym ryzykiem ASCVD, jak i ryzykiem krwawień, dlatego też

wypadkowy efekt małych dawek ASA (75 mg raz na dobę) u chorych na CKD (stadia G3–G4 lub G1–2 z albuminurią) bez ASCVD jest oceniany w dużym, otwartym badaniu ATTACK (*Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease*) [679, 736, 737]. Korzyści netto stosowania małych dawek rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy na dobę) w odniesieniu do ryzyka miażdżycowo-zakrzepowego w porównaniu z ryzykiem krwawienia są również testowane w dużym, kontrolowanym placebo badaniu TRACK (*Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease*) z udziałem osób z CKD w stadium G4–5, u których występuje duże ryzyko chorób sercowo-naczyniowych ze względu na cukrzycę, wiek >65 lat lub rozpoznaną ASCVD [738].

Porównanie strategii leczenia inwazyjnego i zachowawczego w stabilnej umiarkowanej lub zaawansowanej CAD w przewlekłej chorobie nerek oceniano w badaniu ISCHEMIA-CKD (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches — Chronic Kidney Disease*), w którym 57% (444/777) uczestników chorowało na cukrzycę [739]. Badanie prowadzono równolegle z dużym badaniem ISCHEMIA (*International Study of*

Tabela zaleceń 24. Zalecenia dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się intensywne obniżanie stężenia LDL-C za pomocą statyn lub połączenia statyny i ezetymibu ^c [697, 698]	I	A
Docelowe ciśnienie tętnicze ≤130/80 mm Hg jest zalecane w celu zmniejszenia ryzyka CVD i albuminurii [196]	I	A
Zalecane jest przyjęcie spersonalizowanej wartości docelowej HbA1c 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol), z wartością docelową <7,0% (<53 mmol/mol) w celu zmniejszenia powikłań mikronaczyniowych, jeśli tylko jest to możliwe [132, 133]	I	A
Zaleca się stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki ACEI lub ARB [705–709]	I	A
Inhibitor SGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna lub dapagliflozyna) ^d jest zalecany u pacjentów z T2DM i CKD z eGFR ≥20 ml/min/1,73 m ² w celu zmniejszenia ryzyka CVD i niewydolności nerek [150, 153, 542, 543, 711, 714, 715]	I	A
Finerenon zaleca się jako dodatek do ACEI lub ARB u pacjentów z T2DM i eGFR >60 ml/min/1,73 m ² przy UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) lub eGFR 25–60 ml/min/1,73 m ² i UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) w celu ograniczenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek [718–720]	I	A
W celu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się stosowanie GLP-1 RA przy eGFR >15 ml/min/1,73 m ² ze względu na małe ryzyko hipoglikemii oraz korzystny wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię [164]	I	A
U pacjentów z CKD i ASCVD zaleca się małe dawki ASA (75–100 mg raz na dobę) [325, 735]	I	A
Zaleca się wykonywanie rutynowych badań przesiewowych u pacjentów chorych na cukrzycę w kierunku choroby nerek poprzez ocenę eGFR, zdefiniowanego na podstawie CKD-EPI, i UACR [43, 678, 745]	I	B
U osób z CKD, cukrzycą i stabilną umiarkowaną lub zaawansowaną CAD zaleca się intensywne leczenie zachowawcze lub pierwotne leczenie inwazyjne ze względu na podobne wyniki ^e [740, 746]	I	B
Można rozważyć poradę specjalisty nefrologii w przypadku leczenia zwiększonego stężenia fosforanów w surowicy, innych objawów CKD-MBD i niedokrwistości spowodowanej chorobą nerek	IIb	C
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ARB i ACEI [710]	III	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych; ^cNiewiele dowodów na korzyści u pacjentów dializowanych; ^dSotagliflozyna zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, ale nie wykazała zmniejszenia ryzyka niewydolności nerek; ^ePierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe wyniki badania ISCHEMIA-CKD obejmowały odpowiednio „śmierć lub zawał serca niezakończony zgonem” i „śmierć, zawał serca niezakończony zgonem lub hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca lub zatrzymania krążenia ze skuteczną resuscytacją”

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II; ASA, kwas acetylosalicylowy; ASCVD, choroba układu krążenia na podłożu miażdżycowym; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CAD, choroba wieńcowa; CKD, przewlekła choroba nerek; CKD-EPI, epidemiologia przewlekłej choroby nerek; CKD-MBD, zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroby układu krążenia; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c, hemoglobina glikowana; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; T2DM, cukrzyca typu 2; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches [740]. Gdy wyniki obu tych badań rozważy się łącznie, badanie ISCHEMIA-CKD sugeruje, że początkowe, zachowawcze podejście polegające na intensywnym leczeniu zachowawczym w celu opanowania stabilnej choroby wieńcowej jest odpowiednie u pacjentów z cukrzycą i eGFR <30 ml/min/1,73 m² [739]. ISCHEMIA-CKD nie odtworzyło obserwowanych w badaniu ISCHEMIA korzyści przeciwdławicowych, jakie zapewnia strategia inwazyjna, ale nie należy wykluczać takich korzyści ze względu na niższą moc tego badania [739, 740]. Należy również zauważyć, że z obu badań wykluczono pacjentów z ostrym zawałem serca, niestabilną CAD lub niedopuszczalnym poziomem dolegliwości dławicowych, co oznacza, że optymalne leczenie w tych przypadkach u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może nadal obejmować strategię intensywną (rozdz. 6).

W zaawansowanej CKD (np. eGFR <30 ml/min/1,73 m²) stężenie fosforanów w surowicy może się zwiększać i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD [694]. Obniżenie poziomu fosforanów, kontrola poziomu hormonu przytarczyc i utrzymanie prawidłowego poziomu wapnia są powszechną praktyką w nefrologii pomimo braku ostatecznych dowodów na to, że wpływają one na ryzyko CVD [691, 741]. Niektóre dowody sugerują, że należy ograniczyć dawkę środków wiążących fosforany na bazie wapnia [742, 743]. U chorych na T2DM i CKD korygowanie niedokrwistości spowodowanej chorobą nerek poprawia jakość życia, ale nie zmniejsza ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i może zwiększać ryzyko udaru mózgu [744]. Należy zasięgnąć porady specjalisty nefrologii w przypadku leczenia podwyższonego stężenia fosforanów w surowicy (>1,5 mmol/l) lub innych objawów CKD-MBD i niedokrwistości (np. hemoglobina <10 g/dl).

10. CHOROBY AORTY I TĘTNIC OBWODOWYCH ORAZ CUKRZYCA

10.1. Wpływ cukrzycy na miażdżycę tętnic obwodowych

Cukrzyca jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju i progresji miażdżycy [747–751]. Liczba chorych na miażdżycę związaną z cukrzycą stale rośnie wraz z ogólnoswiatowym wzrostem liczby pacjentów chorych na cukrzycę. Miażdżycę tętnic obwodowych obejmuje LEAD i miażdżycę tętnic szyjnych.

10.1.1. Cukrzyca i choroba tętnic kończyn dolnych

Cukrzyca wpływa na rozwój miażdżycy w różnym stopniu w zależności od obszaru naczyniowego [747]. Silna korelacja pomiędzy LEAD a cukrzycą jest dobrze udokumentowana [747–749]. Aż 30% wszystkich pacjentów z chromaniem przestankowym i około 50%–70% pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem grożącym utratą kończyny (CLTI, *chronic limb-threatening ischaemia*) choruje na cukrzycę [750, 752]. Pacjenci z cukrzycą i LEAD wykazują specyficz-

ne cechy anatomiczne i morfologiczne, które są ważne w dalszym postępowaniu [753]. Co więcej, u pacjentów chorych na cukrzycę niedrożność tętnic poniżej kolana występuje częściej niż u pacjentów bez cukrzycy. Ponadto u tych pacjentów typowe jest ciężkie zwapnienie, takie jak stwardnienie błony środkowej naczyń, i rozwój krążenia obocznego [753].

W porównaniu z pacjentami bez cukrzycy osoby z cukrzycą rozwijają LEAD w młodszym wieku i mają szybszą progresję LEAD, przy czym więcej pacjentów ma CLTI. Długi czas trwania cukrzycy, nieoptymalna kontrola glikemii, współistniejące czynniki ryzyka CV i inne uszkodzenia narządowe (np. białkomocz) zwiększają częstość występowania LEAD [751]. Ponadto u pacjentów z mikroangiopatią występuje zwiększone ryzyko CLTI i poważnej amputacji [754, 755]. W wynikach badania kohortowego obejmującego 125 674 uczestników wykazano, że obecność chorób mikronaczyniowych, takich jak retinopatia, nefropatia lub neuropatia, niezależnie zwiększała ryzyko amputacji [754].

U pacjentów z owrzodzeniami stóp spowodowanymi cukrzycą (zespołem stopy cukrzycowej) ryzyko śmierci w ciągu 5 lat jest 2,5 raza wyższe niż u pacjentów z cukrzycą, ale bez owrzodzeń na stopach [752, 756]. U pacjentów chorych na cukrzycę ból jest często maskowany z powodu neuropatii obwodowej ze zmniejszoną wrażliwością na ból. Dlatego w momencie rozpoznania miażdżycy jest często zaawansowana. CLTI to kliniczny obraz zaawansowanej choroby, charakteryzujący się niedokrwinnym bólem spoczynkowym. Jednakże u pacjentów chorych na cukrzycę ból może nie występować. W Wytycznych ESC 2017 dotyczących diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych oraz w Ogólnoświatowych Wytycznych Naczyniowych z 2019 r. dotyczących postępowania w przypadku przewlekłego niedokrwienia grożącego utratą kończyny zaproponowano klasyfikację WIfI (*Wound, Ischemia, foot Infection, rana, niedokrwienie, zakażenie stopy*) w celu stratyfikacji ryzyka amputacji i potencjalnych korzyści z rewaskularyzacji (suplement dostępny *online*, tab. S17) [747, 757, 758]. Pacjenci z cukrzycą i krytycznym niedokrwieniem kończyn są obarczeni bardzo dużym ryzykiem amputacji kończyn dolnych i nawracających ran. Wszystkie te czynniki zwiększają ryzyko zakażenia kończyny.

Chociaż 20%–30% chorych na cukrzycę ma LEAD, u ponad połowy z nich nie występują żadne objawy kliniczne [760]. Z tego powodu przeprowadzanie badań przesiewowych i wczesne postawienie rozpoznania są ważne, aby umożliwić wczesne leczenie i zapobiec poważnej amputacji. Ocena kliniczna obejmuje: wywiad, ocenę objawów, badanie tętna obwodowego oraz ocenę koloru i temperatury skóry. Ponadto ważne jest badanie w kierunku neuropatii; jednakże czułość badania klinicznego jest ograniczona. Dlatego u pacjentów z cukrzycą i owrzodzeniem stopy wskazane jest wykonywanie badań przesiewowych w kierunku LEAD [747, 761]. Brakuje dowodów dotyczących częstości badań przesiewowych

w kierunku LEAD u chorych na cukrzycę, wydaje się jednak, że regularna ocena ukrwienia nóg jest zasadna.

Wskaźnik kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) $\leq 0,90$ pozwala na rozpoznanie LEAD z 80% czułością i 95% swoistością we wszystkich populacjach [760, 762]. Jednakże dokładność ABI jest mniejsza u pacjentów chorych na cukrzycę [762, 763]. Poza LEAD wartość ABI $\leq 0,90$ (lub $>1,40$) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych [762, 763]. Pomiar ABI może być trudny ze względu na zwapnienie środkowej błony naczyń (ABI $>1,40$), w którym to przypadku do rozpoznania LEAD przydatne są inne badania, w tym analiza przepływu metodą Dopplera w tętnicach na wysokości stawu skokowego lub wskaźnik paluch–ramię (TBI, *toe-brachial index*), który może być pomocny, ponieważ zwapnienie środkowej błony naczyń w niewielkim stopniu wpływa na tętnice palców. TBI $<0,70$ pozwala na rozpoznanie LEAD [747, 763].

U pacjentów z chromaniem przestankowym test na bieżni jest przydatny do oceny dystansu marszu [747]. Ultrasonografia dopplerowska jest badaniem obrazowym pierwszego rzutu w celu potwierdzenia LEAD i powinna być wykonywana przynajmniej w sytuacji, gdy wskazana jest rewaskularyzacja. Angiografia rezonansu magnetycznego lub angiografia CT mogą być również pomocne w planowaniu dalszego leczenia (ryc. 20).

Ze względu na duże obciążenie chorobami współistniejącymi u chorych na cukrzycę kluczowa jest współpraca interdyscyplinarna. Postępowanie zachowawcze w LEAD u chorych na cukrzycę generalnie nie różni się od postępowania zalecanego u pacjentów z ASCVD, w tym w kwestii stosowania inhibitorów SGLT2 i GLP-1 RA [747, 757, 764, 765]. Należy jednak zauważyć, że dla inhibitora SGLT2, kanagliflozyny, ryzyko amputacji było zwiększone w badaniu CANVAS, czego nie potwierdzono w badaniu CREDENCE porównującym kanagliflozynę z placebo u pacjentów z T2DM i CKD, ani w CVOT z innymi inhibitorami SGLT2 [151]. Mimo to zgodnie z wymogami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, ryzyko amputacji podczas stosowania kanagliflozyny opisano w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” charakterystyki produktu leczniczego. Trwają dyskusje na temat tego, czy preferowane byłoby zastosowanie GLP-1 RA u pacjentów z LEAD. Trwające badania mogą pomóc w wyjaśnieniu tej kwestii w przyszłości.

Najnowsze dane wykazały, że skojarzenie małych dawek ASA i rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę zmniejsza ryzyko MACE i poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn, w tym amputacji (MALE), w porównaniu z ASA i placebo, szczególnie u pacjentów z PAD [766]. Analiza podgrup pacjentów z LEAD wykazała istotnie wyższy odsetek MACE i MALE w porównaniu z pacjentami z CAD i większą korzyść z terapii skojarzonej [767]. Poprawa rokowania była podobna u chorych z cukrzycą (44%) i bez niej. Całkowita liczba poważnych krwawień wzrosła, ale nie zwiększyła się liczba przypadków śmiertelnego lub krytycznego krwawienia do narządów.

Pacjenci z chromaniem przestankowym powinni brać udział w programach ćwiczeń fizycznych (30–45 min co najmniej 3 razy w tygodniu), ponieważ regularne intensywne ćwiczenia wydłużają dystans marszu [747].

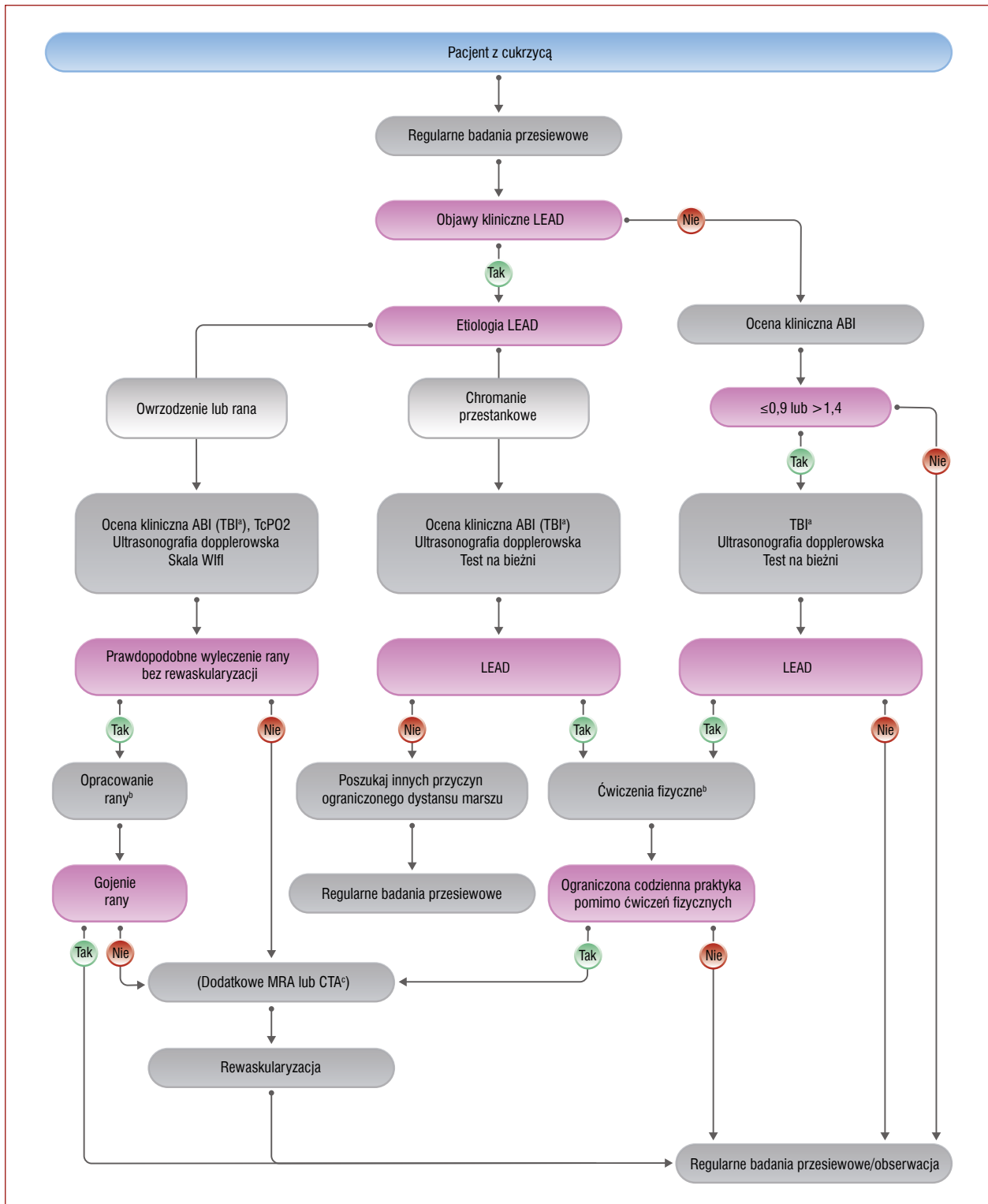
U pacjentów z CLTI należy podjąć próbę rewaskularyzacji, gdy jest to możliwe, a amputację należy rozważać jedynie w przypadku, gdy możliwości rewaskularyzacji są wyczerpane [768]. W odniesieniu do wybranej metody rewaskularyzacji odsyła się do dedykowanych wytycznych. Nie przeprowadzono konkretnego badania dotyczącego strategii rewaskularyzacji u pacjentów chorych na cukrzycę; jednakże przegląd wyników 56 badań obejmujących pacjentów chorych na cukrzycę sugerował, że wyższy jest odsetek uratowanych kończyn po rewaskularyzacji (78%–85% po 1 roku) w porównaniu z leczeniem zachowawczym [768]. Ze względu na postęp choroby bardzo ważna jest długo-terminowa obserwacja pacjentów z cukrzycą i LEAD [769].

10.1.2. Cukrzyca i choroba tętnic szyjnych

Zgodnie z wynikami niedawno przeprowadzonego badania w grupach społecznych, występowanie cukrzycy było liniowo skorelowane z obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, a u pacjentów z cukrzycą występowała bardziej zaawansowana miażdżycza tętnic szyjnych niż u pacjentów bez cukrzycy [770]. Na podstawie wyników prospektywnego badania kohortowego z udziałem 300 pacjentów, które wykazało dużą częstość występowania miażdżycy tętnic szyjnych, szczególnie u mężczyzn, zasugerowano badania przesiewowe mężczyzn chorych na cukrzycę i ze stwierdzoną CAD lub ABI $<0,85$. Niemniej jednak u pacjentów z cukrzycą bez chorób naczyń mózgowych w wywiadzie istnieją jedynie ograniczone dowody na to, że badania przesiewowe tętnic szyjnych poprawiają wyniki, dlatego regularne ich prowadzenie nie jest zalecane [747, 772]. Bezobjawowa choroba tętnic szyjnych jest często leczona zachowawczo, a pacjent jest monitorowany za pomocą ultrasonografii.

Należy rozważyć rewaskularyzację tętnicy szyjnej u pacjentów z jednym lub większą liczbą wskaźników zwiększonego ryzyka udaru mózgu (przebyty przejściowy napad niedokrwienny/udar mózgu, niemy udar mózgu po tej samej stronie, progresja zwężenia lub obecność blaszek dużego ryzyka) oraz jeśli szacowany współczynnik udaru mózgu lub zgonu w okresie okołoperacyjnym wynosi $<3\%$, a średnia długość życia pacjenta wynosi >5 lat. U pacjentów objawowych rewaskularyzacja tętnicy szyjnej jest wskazana, jeśli zwężenie wynosi $>70\%$ i należy ją rozważyć, jeśli zwężenie wynosi $>50\%$, przy założeniu, że szacowany współczynnik udaru mózgu lub zgonu w okresie okołoperacyjnym wynosi $<6\%$ [747].

W odniesieniu do wpływu cukrzycy na rewaskularyzację tętnicy szyjnej, metaanaliza wyników 14 badań obserwacyjnych z udziałem 16 264 pacjentów wykazała, że u pacjentów z cukrzycą ryzyko udaru mózgu i zgonu w okresie okołoperacyjnym było wyższe w porównaniu z osobami bez cukrzycy [773]. Badanie CREST (*Carotid Revascularization*



Rycina 20. Badania przesiewowe w kierunku choroby tętnic kończyn dolnych i jej leczenie u pacjentów z cukrzycą

^aTBI, gdy ABI >1,4; ^bDalsze informacje dotyczące leczenia ran i stosowania ćwiczeń fizycznych można znaleźć w wytycznych ESC 2017 dotyczących diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych [747]; ^cMRA lub CTA, gdy ultrasonografia metodą duplex nie jest wystarczająca do zaplanowania rewaskularyzacji

Skróty: ABI, wskaźnik kostka–ramię; ^bDalsze informacje dotyczące leczenia ran i stosowania ćwiczeń fizycznych można znaleźć w wytycznych ESC 2017 dotyczących diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych [747]; ^cMRA lub CTA, angiografia tomografii komputerowej; LEAD, choroba tętnic kończyn dolnych; MRA, angiografia rezonansu magnetycznego; TBI, wskaźnik paluch–ramię; TcPO₂, przezskórny pomiar prężności tlenu; Wifl, rana, niedokrwienie, infekcja stopy

Tabela zaleceń 25. Zalecenia dotyczące chorób tętnic obwodowych i aorty u pacjentów z cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Choroba tętnic kończyn dolnych		
U chorych na cukrzycę i objawową LEAD zaleca się leczenie przeciwplatek [325]	I	A
U chorych na cukrzycę i CLTI zaleca się ocenę ryzyka amputacji. W tym celu przydatna jest skala Wifl [747, 758]	I	B
Ponieważ u pacjentów z cukrzycą i LEAD ryzyko CV jest bardzo duże, zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i redukcję LDL-C o co najmniej 50% [778, 779]	I	B
Zaleca się regularne badania przesiewowe w kierunku LEAD poprzez ocenę kliniczną i/lub pomiar ABI	I	C
U chorych na cukrzycę, a zwłaszcza z LEAD, nawet wobec braku objawów zaleca się edukację pacjenta w zakresie pielęgnacji stóp. Wczesne rozpoznanie utraty tkanki i/lub zakażenia oraz skierowanie do zespołu multidyscyplinarnego jest obowiązkowe w celu poprawy możliwości uratowania kończyny	I	C
ABI ≤0,90 pozwala rozpoznać LEAD niezależnie od obecności objawów. W przypadkach objawowych zaleca się dalszą diagnostykę obejmującą badanie USG dopplerowskie	I	C
W przypadku podwyższonego ABI (>1,40) zalecane są inne badania nieinwazyjne, w tym TBI lub USG dopplerowska	I	C
Ultrasonografię dopplerowską zaleca się jako metodę obrazową pierwszego rzutu w ocenie anatomii i stanu hemodynamicznego tętnic kończyn dolnych	I	C
W przypadku CLTI zaleca się rewaskularyzację w celu uratowania kończyny, jeśli jest to możliwe [747, 758]	I	C
U pacjentów z przewlekłą, objawową LEAD bez dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć skojarzenie rywaroksabanu w małej dawce (2,5 mg dwa razy na dobę) i ASA (100 mg raz na dobę) [766]	Ila	B
Choroba tętnic szyjnych		
U chorych na cukrzycę i chorobę tętnic szyjnych zaleca się stosowanie takich samych metod diagnostycznych i terapeutycznych (zachowawczych, chirurgicznych lub endowaskularnych) jak u pacjentów bez cukrzycy	I	C
Tętniak aorty		
U chorych na cukrzycę i tętniaka aorty zaleca się stosowanie takich samych metod diagnostycznych i terapeutycznych (zachowawczych, chirurgicznych lub endowaskularnych) jak u pacjentów bez cukrzycy	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: ABI, wskaźnik kostka–ramię; ASA, kwas acetylosalicylowy; CLTI, przewlekłe niedokrwienie grożące utratą kończyny; CV, sercowo-naczyniowy; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LEAD, choroba tętnic kończyn dolnych; TBI, wskaźnik paluch-ramię; Wifl, rana, niedokrwienie, infekcja stopy; USG, ultrasonografia

Endarterectomy versus Stenting) było jedynym badaniem porównującym endarterektomię tętnicy szyjnej ze stentowaniem tętnicy szyjnej, które włączyło liczbę pacjentów z cukrzycą (n = 759) wystarczającą do analizy podgrup [774]. Chociaż odsetek ponownych zwężeń po 2 latach był niski zarówno po stentowaniu (6,0%), jak i po endarterektomii tętnicy szyjnej (6,3%), cukrzyca była predyktorem ponownego zwężenia w przypadku zastosowania każdej z technik.

Szczegóły dotyczące strategii rewaskularyzacji można znaleźć w Wytycznych ESC 2017 dotyczących diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych [747].

10.2. Cukrzyca i tętniak aorty

Aktualne dane wskazują na mniejsze ryzyko rozwoju tętniaka aorty u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy [759, 775, 776]. Omawiane są różne mechanizmy, m.in. wpływ na objętość macierzy zewnątrzkomórkowej, glikacja macierzy zewnątrzkomórkowej, tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji, stan zapalny, stres oksydacyjny i biologia skrzepliny wewnątrz światła naczynia [777]. Co więcej, wydaje się, że niektóre leki stosowane w leczeniu cukrzycy, takie jak metformina, mają działanie chroniące przed rozwojem tętniaków aorty brzusznej.

Niemniej jednak tętniak aorty jest powiązany z miażdżycą i w oparciu o konsensus ekspertów zaleca się ogólną profilaktykę wtórną.

11. CUKRZYCA TYPU 1 I CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W tym rozdziale podsumowane zostały zalecenia oparte na dowodach dotyczące skutecznej kontroli czynników ryzyka CV u pacjentów z T1DM. Ta sekcja nie dotyczy kontroli glikemii, która musi być zgodna z zasadami samodzielnego leczenia pacjenta pod kierunkiem multidyscyplinarnego zespołu diabetologicznego, zgodnie z zaleceniami klinicznymi EASD/ADA [1].

U osób chorych na T1DM śmiertelność jest trzykrotnie większa w porównaniu z populacją ogólną, co przekłada się na skrócenie średniej długości życia o 11 lat. Śmiertelność z powodu CVD stanowi 30%–44% wszystkich zgonów u pacjentów z T1DM [780–784].

W badaniu DCCT prospektywnie oceniono nie tylko wpływ intensywnej strategii leczenia hipoglikemizującego na powikłania mikronaczyniowe u pacjentów z T1DM, ale także częstość zdarzeń makronaczyniowych w długoterminowej obserwacji. Wyniki badania wykazały, że zintensyfikowana insulinoterapia prowadzona przez średnio 6,5 roku

zmniejszyła o połowę częstość występowania i progresję następstw mikronaczyniowych, co wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia HbA1c w porównaniu z terapią konwencjonalną [126]. Po okresie obserwacji trwającym średnio 17 lat u >90% początkowo włączonych pacjentów ryzyko CV również uległo istotnemu zmniejszeniu, o 42% w grupie leczonej intensywniej, a obniżenie HbA1c w ciągu pierwszych 6,5 roku było istotnie powiązane ze zmniejszeniem ryzyka CV [785]. W badaniu EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) pacjentów obserwowano przez ponad 30 lat i wyciągnięto następujące wnioski: (i) hiperglikemia jest głównym modyfikowalnym mediatorem późnych powikłań w T1DM; (ii) kontrola glikemii do wartości bliskich normalnym zmniejsza częstość występowania i postęp powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia, nefropatia i neuropatia; oraz (iii) intensywne leczenie cukrzycy zmniejsza występowanie powikłań sercowo-naczyniowych w T1DM [786].

Niedawno przeprowadzona analiza mediacji i wieloczynnikowe modele z badania EDIC wykazały, że jakość dostosowania tradycyjnych czynników ryzyka odpowiada za jedynie około 50% kardioprotekcyjnego efektu poprawy kontroli metabolicznej [787]. Około 40% efektu kardioprotekcyjnego zależy od wartości HbA1c lub samego podwyższonego stężenia glukozy. W związku z tym w niedawnych analizach pochodzących ze *Swedish National Diabetes Register* oceniono znaczenie prognostyczne 17 czynników ryzyka zgonu, ostrego zawału serca i udaru mózgu. Spośród 32 611 pacjentów z T1DM w tej kohorcie ze szwedzkiego rejestru 5,5% zmarło w ciągu 10,4 roku. Najsilniejszymi predyktorami zgonu i sercowo-naczyniowych punktów końcowych były: HbA1c, albuminuria, czas trwania cukrzycy, skurczowe BP i stężenie LDL-C [788].

Zatem zmniejszenie ryzyka CV u pacjentów z T1DM odnosi się zarówno do obniżania stężenia HbA1c i kontrolowania innych, klasycznych czynników ryzyka CV, w tym BP i LDL-C. Z tego powodu zalecane są docelowe wartości kontroli glikemii dla większości dorosłych chorych na T1DM na podstawie wspólnego raportu będącego konsensusem ADA i EASD: HbA1c <53 mmol/mol lub <7,0%; glikemia przed posiłkiem 4,4–7,2 mmol/l lub 80–130 mg/dl; i glikemia 1–2 godziny po posiłku <10,0 mmol/l lub <180 mg/dl [13]. Należy unikać hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Postępy w technologiach stosowanych w leczeniu cukrzycy zapoczątkowały nową erę w praktyce klinicznej, a wykorzystanie CGM stało się obecnie powszechne. CGM może znacznie poprawić kontrolę glikemii w T1DM, zapewniając bardziej szczegółowe informacje i wprowadzając nowe zmienne wykorzystywane w ocenie efektów leczenia, w tym zmienność glikemii w czasie i czas w zakresie docelowym glikemii [138].

Strategie postępowania powinny inkorporować nowe terapie i technologie, gdy tylko staną się dostępne, zgodnie z życzeniami i potrzebami osoby chorej na cukrzycę.

11.1. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy typu 1

W odniesieniu do celów leczenia i wartości progowych dla innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego kluczową kwestią jest jednak przewidywanie ryzyka CV u pacjentów z T1DM bez CVD. Określanie ryzyka ASCVD u pacjentów z T1DM jest słabiej zbadane niż u pacjentów z T2DM.

W 2011 r. w badaniu obserwacyjnym, w którym wykorzystano dane 3661 pacjentów ze Szwedzkiego Krajowego Rejestru Cukrzycy, zaproponowano 5-letni model ryzyka CVD do stosowania u pacjentów z T1DM [789]. Kalkulator ryzyka Steno Type 1 został niedawno poddany walidacji zewnętrznej po 5 latach, ale brakuje mu walidacji po 10 latach [790]. Wiek zachorowania i czas trwania cukrzycy to dwa czynniki ryzyka, które dominują przy szacowaniu ryzyka CV. Zatem u pacjentów, u których we wczesnym wieku rozpoznano T1DM, obserwuje się zwiększoną częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto w szwedzkim badaniu podkreślono występowanie nadmiernej śmiertelności u pacjentów, u których rozpoznano T1DM w wieku poniżej 10 lat w porównaniu z osobami w wieku 26–30 lat w chwili rozpoznania [791]. Koncepcję tę podkreślono w badaniu EDC (*Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications*), które wykazało, że czas trwania cukrzycy jest niezależnym czynnikiem ryzyka MACE [791, 792]. Należy wziąć pod uwagę kilka innych czynników ryzyka związanych z leczeniem cukrzycy, w tym kontrolę glikemii, zapotrzebowanie na insulinę, palenie tytoniu, neuropatię autonomiczną serca, zaburzenia odpowiedzi układu odpornościowego i insulinooporność [788].

Nowe narzędzie oceny ryzyka, opracowane na podstawie Szkockiego/Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy i zweryfikowane na Szwedzkim Krajowym Rejestrze Cukrzycy, może zapewnić zindywidualizowaną prognozę ryzyka [793]. To narzędzie do przewidywania 10-letniego ryzyka ASCVD może ułatwić szacowanie ryzyka i rozmowy przeprowadzane z pacjentami z T1DM (<https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>).

11.2. Kontrola ryzyka sercowo-naczyniowego

Analogie w zaleceniach dotyczących modyfikacji czynników ryzyka u pacjentów z T1DM wynikają z faktu, że nie ma bezpośrednich dowodów na to, że zmniejszenie ryzyka CV poprzez obniżenie typowych czynników ryzyka CV, takich jak LDL-C lub BP, różni się u pacjentów z T1DM lub T2DM. Jednakże zalecenia są wydawane ze świadomością, że w większości badań CVOT dotyczących lipidów, ciśnienia tętniczego krwi, leków przeciwkrzepliwych i leczenia przeciwrzepliwego pacjenci z T1DM byli wyłączeni z badania lub rekrutowani w małych grupach. Poniżej podsumowane zostały zalecenia dotyczące odpowiednich sekcji, ze szczególnym uwzględnieniem konkretnych aspektów lub zastrzeżeń, które należy wziąć pod uwagę u pacjentów z T1DM [794].

Tabela zaleceń 26. Zalecenia dla pacjentów z cukrzycą typu 1

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z T1DM zaleca się, aby dostosowanie leku hipoglikemizującego odbywało się zgodnie z zasadami samodzielnego leczenia pacjenta pod nadzorem wielodyscyplinarnego zespołu diabetologicznego	I	C
Zaleca się unikania epizodów hipoglikemii, zwłaszcza u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [780–782]	I	C
Należy rozważyć zastosowanie statyn w celu zmniejszenia ryzyka CV u dorosłych w wieku powyżej 40 lat chorych na T1DM bez rozpoznanej CVD w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [787]	Ila	B
Należy rozważyć stosowanie statyn u dorosłych w wieku poniżej 40 lat z T1DM i innymi czynnikami ryzyka CVD lub mikronaczyniowego uszkodzenia narządowego lub 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$, aby zmniejszyć ryzyko CVD [787, 788]	Ila	B
Do oszacowania 10-letniego ryzyka CVD u pacjentów z T1DM można rozważyć zastosowanie szwajcarskiego/szwedzkiego modelu przewidywania ryzyka [793]	Ilb	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroby układu sercowo-naczyniowego; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; T1DM, cukrzyca typu 1

11.2.1. Ćwiczenia i styl życia

Dane dotyczące wpływu ćwiczeń na T1DM nie są jednoznaczne. Ćwiczenia aerobowe korzystnie wpłynęły na wartość HbA1c u pacjentów z T1DM, ale nie miały wpływu na BMI, BP i profil lipidowy [795].

11.2.2. Leczenie hipolipemizujące

Statyny pozostają podstawą leczenia hipolipemizującego. U młodszych pacjentów z T1DM wczesne rozpoczęcie leczenia statynami może być uzasadnione przy długim czasie trwania choroby, obecności dwóch dodatkowych czynników ryzyka lub występowaniu mikroalbuminurii. Do metaanalizy Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration włączono także 1466 pacjentów z T1DM [248]. Zwiększone wchłanianie cholesterolu w T1DM w porównaniu z T2DM może wyjaśniać, dlaczego ezetymib, lek bezpośrednio zmniejszający wchłanianie cholesterolu, może w większym stopniu zmniejszać stężenie LDL-C w T1DM niż w T2DM [796, 797].

11.2.3. Ciśnienie tętnicze krwi

Osoby chore na T1DM mogą odnieść korzyść ze stosowania rygorystycznych strategii obniżania ciśnienia tętniczego krwi. Niedawna analiza badania EDC przeprowadzonego z udziałem pacjentów bez rozpoznanej CAD wykazała, że optymalny próg BP, związany ze zmniejszonym ryzykiem CVD u młodych dorosłych chorych na T1DM o początku w dzieciństwie, wynosił 120/80 mm Hg. W celu identyfikacji osób z maskowanym nadciśnieniem tętniczym zaleca się rutynowe ambulatoryjne monitorowanie BP, jak wykazano w fińskim badaniu, w którym u jednej czwartej pacjentów z T1DM występowało nadciśnienie tętnicze i zwiększona sztywność tętnic [799].

11.2.4. Terapia przeciwpłytkowa

Leki przeciwpłytkowe mogą mieć korzystny wpływ u osób chorych na T1DM bez objawowej ASCVD i obciążonych co najmniej jednym dodatkowym poważnym czynnikiem ryzyka CV [800].

11.3. Leki hipoglikemizujące inne niż insulina

Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 lub inhibitory SGLT2 nie są obecnie zalecane w leczeniu T1DM.

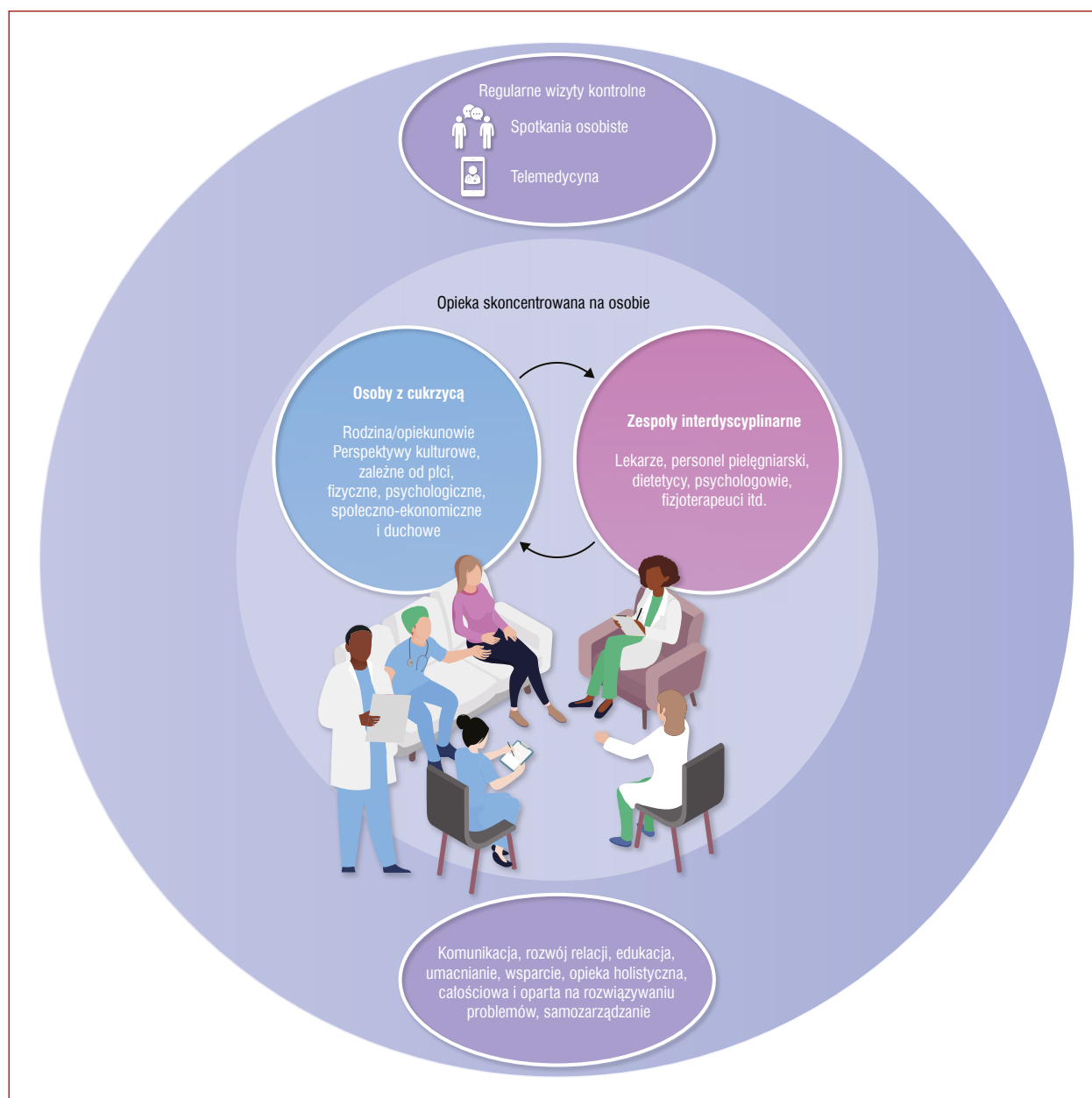
Chociaż GLP-1 RA i inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko CV u pacjentów z T2DM w dużych CVOT, takie dane nie są dostępne u pacjentów z T1DM. W przypadku GLP-1 RA, pomimo wykazania potencjału w zakresie obniżania poziomu HbA1c i redukcji masy ciała u pacjentów z T1DM w ADJUNCT ONE (*The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes*) badaniu typu „Treat-To-Target”, zgłaszano obawy dotyczące zwiększonej częstości występowania objawowej hipoglikemii i hiperglikemii z towarzyszącą ketozą [801]. Inne RCT dotyczące stosowania liraglutidu w porównaniu z placebo u pacjentów z T1DM również nie wykazało istotności w ogólnej redukcji HbA1c [802]. Dodanie inhibitorów SGLT2 w niższych niż zwykle dawkach do insulinoterapii w T1DM może zmniejszyć zmienność glikemii w czasie i ułatwić kontrolę glikemii, zmniejszając w ten sposób dawki insuliny i hipoglikemię [803]. Jednakże u 2%–3% chorych na T1DM przyjmujących inhibitory SGLT2 odnotowano występowanie kwasicy ketonowej przy niższych poziomach glikemii, tzw. euglikemicznej kwasicy ketonowej [804]. Jest to potencjalnie śmiertelne powikłanie.

11.4. Ochrona nerek w cukrzycy typu 1

Podobnie jak w przypadku pacjentów z T2DM pacjentów z T1DM należy regularnie badać pod kątem choroby nerek, oceniając eGFR zdefiniowany przez CKD-EPI i UACR [677]. Blokada RAS za pomocą ACEI zapobiega niewydolności nerek u pacjentów z T1DM i jawną nefropatią (rozdz. 9) [705, 805]. Inhibitory RAS są więc zalecane u pacjentów z T1DM, gdy tylko widoczne są pierwsze kliniczne objawy uszkodzenia nerek.

12. OPIEKA SKONCENTROWANA NA OSOBIE

Sugeruje się zastosowanie podejścia skoncentrowanego na osobie, które zachęca i upoważnia pacjentów do aktywnego udziału w poszukiwaniu rozwiązań swoich



Rycina 21. Model opieki skoncentrowanej na osobie dla pacjentów z cukrzycą i chorobą układu sercowo-naczyniowego lub bez niej

problemów [806]. Opieka skoncentrowana na osobie, w tym wspólne podejmowanie decyzji, wykracza poza otrzymywanie aktywnej zgody danej osoby na decyzje i jej udział w opracowaniu planu terapeutycznego. Kształtuje ona zarządzanie chorobą w celu poprawy życia i jakości życia człowieka związanej ze zdrowiem [806, 807]. Pomaga ludziom podejmować lepsze decyzje dotyczące opieki zdrowotnej w oparciu o ich świadome preferencje i we współpracy z pracownikami ochrony zdrowia [806]. Opieka skoncentrowana na osobie wymaga:

- Identyfikacji i uwzględnienia potrzeb, pochodzenia i kultury pacjenta przy podejmowaniu decyzji dotyczących praktyk zdrowotnych [808–812].
- Aktywnego uczestnictwa danej osoby jako kluczowego czynnika skutecznego samzarządzania [808]. Włącza to wszelkiego rodzaju preferencje, a także potrzeby fizyczne, psychospołeczne, behawioralne i finansowe w tworzenie planu terapeutycznego [808, 813]. Odnosi się to także do planowania posiłków, aktywności fizycznej, leczenia objawów, monitorowania stężenia glukozy we krwi, metod leczenia i leczenia epizodów choroby oraz niskiego i wysokiego stężenia glukozy we krwi, a także psychospołecznych, kulturowych i duchowych konsekwencji warunków zdrowotnych [814–816].
- Motywacji i wsparcia osób chorych na cukrzycę w zakresie: wsparcia w rzuceniu palenia; stosowania zdro-

Tabela zaleceń 27. Zalecenia dotyczące opieki skoncentrowanej na osobie z cukrzycą

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ustrukturyzowane programy edukacyjne są zalecane u pacjentów z cukrzycą w celu poprawy wiedzy na temat cukrzycy, kontroli glikemii, zarządzania chorobą i wzmocnienia pozycji pacjenta [811, 812, 821]	I	A
Zaleca się opiekę skoncentrowaną na osobie, aby ułatwić wspólną kontrolę i podejmowanie decyzji w kontekście priorytetów i celów danej osoby [822–824]	I	C
Należy rozważyć zapewnienie indywidualnych strategii wzmocnienia pozycji, aby zwiększyć poczucie własnej skuteczności, samoopieki i motywacji u pacjentów z cukrzycą [825, 826, 831–834]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

wej diety; zwiększenia PA i ćwiczeń; leczenia innych chorób współistniejących, takich jak zapalenie stawów, niewydolność nerek, kruchość i zaburzenia funkcji poznawczych, które zwiększają ryzyko interakcji lekowych; oraz kontroli masy ciała, uwzględniając czynniki psychospołeczne [817–826].

- Zespołów interdyscyplinarnych łączących daną osobę (w tym opiekunów/rodzinę), lekarzy, pielęgniarki, pracowników socjalnych, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, dietetyków, farmaceutów, specjalistów od aktywności fizycznej i psychologów, i skutecznie poprawiających efektywną komunikację, współpracę i zapobieganie CVD [827, 828]. Najskuteczniejsze modele opieki profilaktycznej to te, które przyjmują całościowe podejście do zarządzania ryzykiem (tzn. takie, które uwzględniają wszystkie czynniki ryzyka wpływające na zdrowie sercowo-naczyniowe) z wykorzystaniem poradnictwa behawioralnego, obejmującego plany działania, edukację, kompleksowe podejście, polegające na wyznaczaniu celów i rozwiązywaniu problemów oraz sprawdzone terapie wspierane częstymi wizytami kontrolnymi, osobiście lub przez telefon i/lub z wykorzystaniem cyfrowych interwencji zdrowotnych [820, 829, 830].

Rycina 21 podsumowuje model opieki skoncentrowanej na osobie dla pacjentów chorych na cukrzycę z chorobami układu krążenia lub bez, z uwzględnieniem płci oraz czynników kulturowych i społeczno-ekonomicznych.

13. PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI

Nowe wytyczne i zalecenia kliniczne dotyczące leczenia T2DM są skoncentrowane na pacjentach i oparte na dowodach. Obraz kliniczny i ryzyko powikłań sercowo-nerkowych, a nie sama HbA1c, są najważniejszymi czynnikami przy podejmowaniu spersonalizowanych decyzji dotyczących leczenia. Podstawowe cele terapeutyczne u chorych na cukrzycę i ASCVD lub ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych to ochrona narządów i poprawa rokowania (*ryc. 1*). W związku z tym niniejsze wytyczne ESC dotyczące chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy opierają się na obszernych danych z dużych CVOT z ostatnich lat. Istnieje wiele danych dotyczących pacjentów z T2DM i ASCVD, ale zmniejszenie ryzyka CV u osób bez ASCVD jest mniej oczywiste. Dlatego też, aby przedstawić zale-

cenia dotyczące strategii leczenia obniżających ryzyko CV u pacjentów z T2DM, ale bez ASCVD lub ciężkich TOD, ogromne znaczenie ma zastosowanie odpowiedniego narzędzia do stratyfikacji ryzyka u tych pacjentów. W związku z tym wprowadzono rozszerzenie skali SCORE2 dla T2DM, nazwane SCORE2-Diabetes, w celu przewidywania 10-letniego ryzyka śmiertelnych i niezakończonych zgonem zdarzeń CVD (zawał serca, udar) w czterech europejskich regionach ryzyka u pacjentów bez ASCVD lub ciężkich TOD [63].

Wdrażaniu niniejszych wytycznych należy sprzyjać nie tylko poprzez wykorzystanie odpowiednich narzędzi edukacyjnych opracowanych przez ESC, w tym Wytycznych dotyczących praktyki klinicznej ESC, ale także poprzez włączenie ich do krajowych elektronicznych systemów dokumentacji medycznej i cyfrowych rozwiązań w zakresie opieki zdrowotnej.

Oparta na dowodach koncepcja niniejszych wytycznych, ich kluczowe przesłania i luki w dowodach jako potrzeby medyczne w zakresie przyszłych badań, muszą zostać rozdysponowane do wszystkich interesariuszy związanych z opieką zdrowotną, decydentów, polityków i informacji publicznej. Należy podnosić świadomość odpowiednio na szczeblu krajowym i europejskim, w tym w parlamencie Unii Europejskiej i wśród odpowiedzialnych komisji.

Z punktu widzenia ESC niniejsze wytyczne mogą zapewnić szablon umożliwiający podejście do pacjentów obciążonych wielochorobowością, cierpiących na powszechne, przewlekłe choroby niezakaźne, takie jak ASCVD, HF, cukrzyca i przewlekła choroba nerek. Choroby niezakaźne są jednym z największych obciążeń systemów ochrony zdrowia i społeczeństw w Europie i wielu innych regionów świata. Dlatego też należy mieć nadzieję, że aktualne wytyczne przyczynią się do osiągnięcia ostatecznego celu w zarządzaniu ryzykiem CVD i CV u pacjentów z cukrzycą, jakim są poprawa rokowania pacjentów i jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

14. KLUCZOWE INFORMACJE

Diagnostyka cukrzycy

- Podwyższona glikemia na czczo lub podwyższona glikemia przygodna, podwyższony poziom HbA1c lub

nieprawidłowy wynik OGTT pozwalają na rozpoznanie cukrzycy. W przypadku wystąpienia objawów wystarczy pojedynczy nieprawidłowy wynik testu, podczas gdy w przypadku braku objawów zwykle wymagane są dwa nieprawidłowe wyniki.

- Nierozpoznana cukrzyca jest powszechna, szczególnie u osób z chorobami układu krążenia. Dlatego u wszystkich osób z chorobami układu krążenia, w tym z HF, zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, wykorzystując HbA1c i/lub glikemię na czczo.

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

- Wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę należy zbadać pod kątem obecności ASCVD i ciężkich TOD.
- U pacjentów z T2DM bez objawowej ASCVD lub ciężkich TOD należy obliczyć 10-letnie ryzyko CVD na podstawie SCORE2-Diabetes.

Styl życia

- Dla palaczy zaprzestanie palenia tytoniu jest głównym celem interwencji dotyczących stylu życia u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i cukrzycą.
- U wszystkich pacjentów z CVD i T2DM należy wprowadzić ćwiczenia fizyczne, zgodnie z paradygmatem „liczy się każdy krok”.
- U pacjentów z otyłością i T2DM z CVD lub bez niej redukcja masy ciała w połączeniu ze zwiększeniem dziennej aktywności fizycznej poprzez ustrukturyzowane sesje ćwiczeń są kluczowymi elementami dotyczącymi stylu życia, poprawiającymi kontrolę metaboliczną i wydolność fizyczną oraz redukującymi powikłania kliniczne.
- Dieta śródziemnomorska uzupełniona oliwą z oliwek i/lub orzechami zmniejsza częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z CVD.

Docelowe wartości glikemii

- Ścisła kontrola glikemii zmniejsza krótko- i długookresowo chorobę mikronaczyniową.
- Ścisła kontrola glikemii zmniejsza długoterminowe powikłania makronaczyniowe (ponad 20 lat).
- Hipoglikemia wiąże się z niepożądanymi zdarzeniami CV i najlepiej jej unikać.

Leczenie hipoglikemizujące

- Powikłania związane z ASCVD są częste u pacjentów z T2DM.
- Stan glikemii należy systematycznie oceniać u wszystkich pacjentów z CVD lub z grupy dużego ryzyka CVD, ponieważ status cukrzycy wpływa na wiele decyzji klinicznych w kardiologii.
- Niezależnie od wyjściowej wartości HbA1c lub stosowania dodatkowych leków hipoglikemizujących wybrane

inhibitory SGLT2 i GLP-1 RA zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM z ASCVD i/lub ciężkimi TOD.

Ciśnienie tętnicze krwi

- Docelowe wartości BP należy ustalać indywidualnie dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- Optymalna kontrola BP zmniejsza ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych.
- Uzyskanie kontroli BP często wymaga terapii z użyciem wielu leków, z udziałem inhibitora RAS i CCB lub leku moczopędnego. Jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się terapię dwulekową.
- Wszyscy pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, niezależnie od ich leczenia hipotensyjnego, powinni monitorować swoje BP w warunkach domowych.

Lipidy

- Statyny pozostają najnowocześniejszą metodą leczenia pierwszego rzutu zmniejszającą stężenie LDL-C.
- Ezetymib i inhibitory PCSK9 w skojarzeniu ze statyną (jeśli cele leczenia nie zostały osiągnięte) — lub samodzielnie (w przypadku udokumentowanej nietolerancji statyn) — znacząco obniżają poziom LDL-C, a tym samym poprawiają wyniki CV.

Terapia przeciwzakrzepowa

- Biorąc pod uwagę obecność ASCVD i indywidualne ryzyko CV, leki przeciwplatekcyjne stanowią podstawę zapobiegania zdarzeniom CV u pacjentów chorych na cukrzycę.
- Należy unikać skracania czasu stosowania lub zmniejszania DAPT do klopidogrelu u pacjentów z cukrzycą po ACS ze względu na ich duże podstawowe ryzyko CV, brak danych dotyczących skuteczności i słabą bioaktywność klopidogrelu.
- Ze względu na brak dowodów i słabą bioaktywność klopidogrelu należy unikać kontrolowanej deeskalacji opartej na badaniach czynności płytek krwi.

Podejście wieloczynnikowe

- Aby osiągnąć długoterminowe zmiany w stylu życia, konieczne jest ciągłe, multidyscyplinarne poradnictwo.

Postępowanie w chorobie wieńcowej

- U pacjentów z CAD inhibitory SGLT2 i/lub GLP-1 RA zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- U pacjentów z cukrzycą i wielonaczyniową CAD, anatomią wieńcową odpowiednią do rewaskularyzacji i niską przewidywaną śmiertelnością związaną z zabiegiem chirurgicznym CABG ma przewagę nad PCI.

Niewydolność serca

- Rokowanie u pacjentów z cukrzycą i HF jest gorsze w porównaniu z pacjentami z HF bez cukrzycy.

- Beta-adrenolityki, ARNI/ACEI, MRA i inhibitory SGLT2 są zalecane jako podstawowe metody leczenia pacjentów z HF_{rEF} i cukrzycą.
- Empagliflozyna i dapagliflozyna zmniejszają złożony punkt końcowy, jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF u pacjentów z HF i LVEF >40%.
- Leczenie hipoglikemizujące inhibitorami SGLT2 u pacjentów z cukrzycą i HF zmniejsza punkty końcowe związane z HF.
- Saksagliptyna i pioglitazon zwiększają ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą i HF.

Zaburzenia rytmu serca

- Migotanie przedsionków występuje często u pacjentów z cukrzycą i zwiększa śmiertelność, ryzyko udaru mózgu i ryzyko HF.
- U pacjentów z cukrzycą w wieku ≥ 65 lat zaleca się oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF za pomocą badania palpacyjnego tętna (lub urządzenia ubieralnego) oraz systematyczne badania przesiewowe za pomocą EKG w wieku ≥ 75 lat. AF powinno być zawsze potwierdzone za pomocą EKG.
- Zaleca się oportunistyczne badanie przesiewowe w kierunku AF poprzez pomiar tętna lub EKG u pacjentów z cukrzycą w wieku <65 lat ze względu na ryzyko wystąpienia AF i prawdopodobnie związanego z nim ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu.

Przewlekła choroba nerek

- Przewlekła choroba nerek u chorych na cukrzycę wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek i choroby układu sercowo-naczyniowego.
- Pacjenci chorzy na cukrzycę powinni być regularnie poddawani badaniom przesiewowym w kierunku CKD lub ocenie stopnia zaawansowania CKD przez określenie eGFR i UACR.
- Niektóre ACEI/ARB, inhibitory SGLT2 i finerenon zmniejszają ryzyko niewydolności nerek i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM i CKD.

Choroby aorty i tętnic obwodowych

- Choroba tętnic kończyn dolnych jest częstym powikłaniem u chorych na cukrzycę i wiąże się z gorszym rokowaniem.
- Pacjenci z cukrzycą są obciążeni większym ryzykiem CLTI jako pierwszej manifestacji klinicznej LEAD, co stanowi podstawę regularnego wykonywania badań przesiewowych za pomocą pomiarów ABI w celu jej wczesnego wykrycia.
- Postępowanie z pacjentami z LEAD i wskazania do różnych strategii leczenia są podobne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, chociaż możliwości rewerskularyzacji mogą być gorsze u pacjentów z cukrzycą ze względu na rozsiane i dystalnie położone zmiany.

Cukrzyca typu 1

- Terapia hipoglikemizująca w T1DM powinna być zgodna z zasadami samodzielnego leczenia pacjentów pod opieką wielodyscyplinarnego zespołu diabetologicznego.

Opieka skoncentrowana na osobie

- Podejście skoncentrowane na osobie jest kluczowym czynnikiem skutecznego samodzielnego zarządzania, co skutkuje większym zadowoleniem pacjentów, przestrzeganiem planów terapeutycznych i lepszymi efektami zdrowotnymi.
- Ważnymi czynnikami samodzielnego leczenia cukrzycy i chorób współistniejących są: edukacja, motywacja, wzmacnianie kompetencji i ciągła opieka wspomagająca nad pacjentami.

15. LUKI W DOWODACH

Diagnostyka cukrzycy

- Aby ustalić najdokładniejsze i najbardziej opłacalne badanie przesiewowe, wymagane są globalne programy badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, dostosowane do regionalnej demografii i grup etnicznych.

Styl życia

- Badania z randomizacją i grupą kontrolną obejmujące długoterminową interwencję wysiłkową w celu zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych są potrzebne w różnych grupach pacjentów chorych na cukrzycę i CVD, np. CAD, HF_{pEF}, HF_{rEF}, AF lub PAD.
- Potrzebne są duże RCT oceniające korzystny wpływ wielodyscyplinarnego zespołu na zwiększenie przestrzegania zaleceń dotyczących stylu życia i optymalnego leczenia u pacjentów z T2DM i CVD.
- Należy ocenić możliwość zastosowania i najlepszą formę praktyk telezdrowia u pacjentów z T2DM i CVD w wieku podeszłym i z kruchością.

Docelowe wartości glikemii

- Niezależna rola hipoglikemii, zmienności glikemii w czasie, czasu w zakresie docelowym glikemii i hiperglikemii poposiłkowej w patologii układu sercowo-naczyniowego wymaga dalszych badań.
- Aby zrozumieć rolę nowoczesnych strategii monitorowania glikemii (CGM) w poprawie wyników makrocząściowych i związanych z HF, konieczne są badania na dużą skalę.

Leczenie hipoglikemizujące

- Nie jest jasne, czy terapia skojarzona GLP-1 RA i inhibitorami SGLT2 uzupełnia się w kwestii wyników sercowo-nerkowych u pacjentów z T2DM.
- Należy zbadać, czy intensywniejsza kontrola glikemii osiągnięta za pomocą nowych leków może zwiększyć skuteczność sercowo-naczyniową.

Ciśnienie tętnicze krwi

- Brakuje wysokiej jakości danych na temat podejścia do BP w T1DM.
- Optymalne cele dla (izolowanego) DBP u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym pozostają niejednoznaczne.
- Wymagane jest więcej danych z badań interwencyjnych z randomizacją na temat optymalizacji ochrony sercowo-naczyniowej u chorych na cukrzycę poprzez kontrolę BP na podstawie pozagabinetowych pomiarów BP.

Lipidy

- Należy ustalić optymalne docelowe poziomy LDL-C dla pacjentów chorych na cukrzycę. Dobrych dowodów naukowych brak jest szczególnie w przypadku T1DM.
- Nowe leki hipolipemizujące, takie jak inkalisiran, wymagają danych dotyczących skuteczności w odniesieniu do sercowo-naczyniowych punktów końcowych zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z cukrzycą.

Terapia przeciwzakrzepowa

- Potrzebnych jest więcej danych na temat pierwotnej profilaktyki CV u pacjentów z T1DM.
- Przyszłe RCT fazy 3 testujące leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych powinny stosować jednolite klasyfikacje krwawień, aby profil korzyści i ryzyka monoterapii lub terapii skojarzonej był porównywalny między różnymi badaniami.
- Profil korzyści i ryzyka stosowania ASA w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą, z udokumentowanymi istotnymi zmianami miażdżycowymi (obwodowymi lub wieńcowymi) lub wysokim wynikiem CAC, ale bez udaru lub zawału serca w wywiadzie, należy dokładniej zbadać w RCT.
- Ponieważ udokumentowana choroba mikronaczyniowa w obrębie nerek i/lub oczu jest niezależnym predyktorem przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych, należy ocenić, czy pacjenci z cukrzycą z chorobą mikronaczyniową i bez MACE w wywiadzie odnieśliby korzyść z wczesnej profilaktyki pierwotnej.
- W badaniach RCT o odpowiedniej mocy, opartych na skuteczności, badających wyższość, należy wykazać, czy 12-miesięczna DAPT po ACS może zostać skrócona u pacjentów chorych na cukrzycę z zastosowaniem SAPT z ASA lub inhibitorem P2Y₁₂.
- Należy ustalić optymalny czas trwania TAT po ACS u pacjentów z cukrzycą i AF.

Podejście wieloczynnikowe

- Należy ustalić optymalny protokół interwencji poprawiający przestrzeganie zaleceń, szczególnie w odniesieniu do pacjentów chorych na cukrzycę i inne choroby współistniejące i do osób starszych.

- Należy ocenić różnice dotyczące płci i pochodzenia etnicznego w kontekście skuteczności wieloczynnikowych interwencji.
- U pacjentów z CVD i cukrzycą konieczna jest ocena zastosowania e-zdrowia w celu poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących stylu życia i farmakoterapii, a także oceny wyników klinicznych.

Postępowanie w chorobie wieńcowej

- Należy ustalić strategię optymalnej kontroli glikemii i szpitalnego leczenia hipoglikemizującego w kontekście wyników leczenia ACS i stabilnej choroby wieńcowej, a także po rewaskularyzacji wieńcowej.
- Chociaż DES nowszej generacji poprawiły wyniki leczenia u chorych na cukrzycę, konieczne są RCT w celu ustalenia, czy mogą one zmniejszyć różnicę w wynikach leczenia CABG i PCI.
- Żadne bezpośrednie porównanie RCT nie skupiło się na rewaskularyzacji u pacjentów chorych na cukrzycę i chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej.
- Brakuje solidnych danych na temat pacjentów z CAD i T1DM.
- Efekt strategii przeciwzapalnych u chorych na cukrzycę należy ocenić w dedykowanych badaniach.

Niewydolność serca

- Należy zbadać wpływ finerenonu na sercowo-nerkowe punkty końcowe u pacjentów z cukrzycą i HFrEF lub HFpEF.
- Aby lepiej zrozumieć, w jaki sposób inhibitory SGLT2 poprawiają wyniki leczenia HF, uzasadnione są dalsze badania mechanistyczne.
- Konieczne są badania, które pozwolą wskazać OMT u pacjentów z HF i T1DM.
- Należy określić korzyści prognostyczne badań przesiewowych HF z wykorzystaniem BNP/NT-proBNP u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą.

Zaburzenia rytmu serca

- Potrzebne są lepsze dowody dotyczące ryzyka arytmii przedsionkowych i komorowych związanych z T1DM oraz sposobów optymalnego leczenia.
- W RCT nadal należy określić optymalne metody badań przesiewowych i leczenia chorych na cukrzycę.
- Rolę AF w cukrzycy należy ocenić w CVOT.
- Należy dokładniej ocenić, czy inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych poprzez zmniejszenie ryzyka tachyarytmii komorowych.

Przewlekła choroba nerek

- Należy zbadać wpływ stosowania niesteroidowych MRA na układ sercowo-naczyniowy i nerki u pacjentów

z przewlekłą chorobą nerek w skojarzonym schemacie ACEI/ARB + inhibitor SGLT2.

- Należy zbadać korzyści netto z leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek z ASCVD i bez niej.

Choroby aorty i tętnic obwodowych

- Należy ocenić częstotliwość i tryb badań przesiewowych naczyń u chorych na cukrzycę.
- Potrzebne są szczegółowe badania, aby pomóc klinicyście w wyborze różnych strategii farmakoterapii w zależności od obecności PAD.

Cukrzyca typu 1

- Należy ocenić kompleksowe postępowanie kardioprotekcyjne u pacjentów z T1DM o wczesnym początku.
- Rola łagodzenia insulinooporności i stosowania leczenia wspomagającego w celu zmniejszenia ryzyka CV pozostaje do wyjaśnienia.
- Brakuje badań dotyczących interwencji w zakresie stylu życia u pacjentów z T1DM i CVD.

Opieka skoncentrowana na osobie

- Konieczne jest lepsze leczenie CVD u kobiet chorych na cukrzycę.
- Aby lepiej kontrolować glikemię i minimalizować ryzyko powikłań, konieczne jest skuteczne podejście interdyscyplinarne.

- Brakuje danych na temat personalizacji mobilnego zdrowia (mHealth) poprzez ocenę, w jaki sposób poszczególne czynniki, takie jak świadomość zdrowotna, kultura, status społeczno-ekonomiczny, starzenie się, zachowania zdrowotne i plan leczenia, wpływają na zaangażowanie pacjentów w stosowanie narzędzi m-zdrowia i kliniczne wyniki leczenia.

16. RÓŻNICE DOTYCZĄCE PŁCI

Badania epidemiologiczne sugerują, że cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka CVD u kobiet niż u mężczyzn. Dane z dużych CVOT nie sugerują, aby istniały różnice między płciami w zakresie korzyści wynikających ze strategii zmniejszenia ryzyka CV w T2DM, tj. leczenia inhibitorami SGLT2 lub GLP-1 RA. Chociaż kobiety są niedostatecznie reprezentowane w badaniach klinicznych, nie ma dowodów do stworzenia zaleceń dostosowanych do płci w zakresie leczenia CVD u pacjentów z cukrzycą. Jednakże dane epidemiologiczne i dane pochodzące ze świata sugerują, że kobiety rzadziej otrzymują leczenie oparte na wytycznych w porównaniu z mężczyznami [835–837]. Należy to zbadać w przyszłych badaniach. Dlatego też zaleca się wdrożenie strategii rekrutacji zrównoważonych pod względem płci do przyszłych CVOT. Ponadto potrzebne są wcześniej określone analizy dotyczące różnic między płciami. Co najważniejsze, należy dołożyć wszelkich starań, aby zapewnić kobietom równe szanse w zakresie opieki zdrowotnej w leczeniu CVD w cukrzycy.

17. PRZESŁANIA Z WYTYCZNYCH: „CO ROBIĆ?” I „CZEGO NIE ROBIĆ?”

Tabela 12. „Co robić?” i „Czego nie robić?”

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia dotyczące diagnostyki cukrzycy		
Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy, z wykorzystaniem oznaczenia glikemii na czczo i/lub HbA1c, są zalecane u wszystkich pacjentów z CVD	I	A
Zaleca się prowadzenie diagnostyki cukrzycy opartej na oznaczeniu HbA1c i/lub stężeniu glikemii na czczo lub na podstawie OGTT w przypadkach wątpliwych	I	B
Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę		
Zaleca się badanie przesiewowe pacjentów chorych na cukrzycę pod kątem obecności ciężkich TOD	I	A
U chorych na cukrzycę zaleca się ocenę historii choroby i obecności objawów sugerujących ASCVD	I	B
U pacjentów z T2DM bez objawowej ASCVD lub ciężkich TOD zaleca się ocenę 10-letniego ryzyka CVD za pomocą SCORE2-Diabetes	I	B
Zalecenia dotyczące redukcji masy ciała u chorych na cukrzycę		
Zaleca się, aby osoby cierpiące na nadwagę lub otyłość dążyły do zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli metabolicznej i ogólnego profilu ryzyka CVD	I	A
Zalecenia dotyczące żywienia u chorych na cukrzycę		
W celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie diety śródziemnomorskiej lub roślinnej o wysokiej zawartości tłuszczów nienasyconych	I	A
Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej/ćwiczeń u pacjentów chorych na cukrzycę		
Zaleca się jakiegokolwiek zwiększenie aktywności fizycznej (np. 10 minut codziennego chodzenia) u wszystkich pacjentów z T2DM z CVD lub bez niej. Optymalna jest cotygodniowa aktywność w formie ćwiczeń wytrzymałościowych o umiarkowanej intensywności trwająca 150 minut lub o wysokiej intensywności trwająca 75 minut	I	A

→

Zaleca się dostosowanie interwencji wysiłkowych do chorób współistniejących związanych z T2DM, np. kruchości, neuropatii lub retinopatii	I	B
Zaleca się wprowadzenie ustrukturyzowanych ćwiczeń treningowych u pacjentów z T2DM i rozpoznaną CVD, np. CAD, HFpEF, HFmrEF, HFrEF lub AF, w celu poprawy kontroli metabolicznej, wydolności wysiłkowej i jakości życia oraz ograniczenia występowania zdarzeń CV	I	B
Oprócz ćwiczeń wytrzymałościowych zaleca się wykonywanie ćwiczeń oporowych przynajmniej dwa razy w tygodniu	I	B
Zalecenia dotyczące zaprzestania palenia tytoniu u pacjentów chorych na cukrzycę		
Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, zaleca się rzucenie palenia	I	A
Zalecenia dotyczące docelowych wartości glikemii		
Zaleca się ścisłą kontrolę glikemii (HbA1c <7%) w celu ograniczenia powikłań mikronaczyniowych	I	A
Zaleca się unikanie hipoglikemii, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego	I	B
Zaleca się indywidualizację docelowych wartości HbA1c w zależności od chorób współistniejących, czasu trwania cukrzycy i przewidywanej długości życia	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego		
Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy, a następnie leków o potwierdzonym bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym zamiast leków bez udowodnionego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego	I	C
Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2		
Inhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących	I	A
Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1		
U pacjentów z T2DM i ASCVD zaleca się stosowanie GLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących	I	A
Zalecenia dotyczące ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów chorych na cukrzycę		
Badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia tętniczego		
U wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę zaleca się regularne pomiary BP w celu wykrywania i leczenia nadciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego	I	A
Cele leczenia		
Farmakoterapię hipotensyjną zaleca się osobom chorym na cukrzycę, u których ciśnienie w gabinecie lekarskim wynosi $\geq 140/90$ mm Hg	I	A
Zaleca się zindywidualizowane leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Celem jest doprowadzenie SBP do 130 mm Hg i <130 mm Hg, jeśli jest to tolerowane, ale nie <120 mm Hg. U osób starszych (wiek >65 lat) zaleca się docelowe SBP w zakresie 130–139 mm Hg	I	A
Leczenie i ocena jego skuteczności		
U chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze zaleca się zmianę stylu życia (redukcję masy ciała w przypadku nadwagi, aktywność fizyczną, ograniczenie spożycia alkoholu, sodu, zwiększenie spożycia warzyw, stosowanie niskotłuszczowych produktów mlecznych)	I	A
Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem RAS skojarzonym z CCB lub lekiem moczopędnym tiazydowym/tiazydopodobnym	I	A
Zalecenia dotyczące lipidów i cukrzycy		
Docelowe stężenia lipidów u pacjentów z cukrzycą		
U pacjentów z T2DM z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się docelowe stężenie LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)	I	A
U pacjentów z T2DM z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) i redukcję LDL-C o co najmniej 50%	I	A
U pacjentów z T2DM z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i redukcję LDL-C o co najmniej 50%	I	B
Przy T2DM zaleca się ustalenie drugorzędowego celu terapeutycznego opartego o stężenie nie-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV oraz <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) u pacjentów z dużym ryzykiem CV	I	B



Leczenie hipolipemizujące u pacjentów chorych na cukrzycę		
Statyny są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru obniżające stężenie LDL-C u pacjentów z cukrzycą i podwyższonym stężeniem LDL-C. Wskazanie do podawania statyn ustala się na podstawie profilu ryzyka CV pacjentów i zalecanych docelowych poziomów LDL-C (lub nie-HDL-C)	I	A
Inhibitor PCSK9 zaleca się u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV, u których utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C powyżej wartości docelowych pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w skojarzeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn	I	A
Jeżeli docelowy poziom LDL-C nie zostanie osiągnięty za pomocą statyn, zaleca się leczenie skojarzone z ezetymibem	I	B
Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z cukrzycą i ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym bez wskazań do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego		
U pacjentów z cukrzycą i przebytym MI lub po rewaskularyzacji (CABG lub stentowanie) zaleca się ASA w dawce 75–100 mg raz na dobę	I	A
U pacjentów z ACS i cukrzycą poddawanych PCI, oprócz ASA (75–100 mg raz na dobę), zaleca się podawanie inhibitora receptora P2Y ₁₂ (tikagrelor lub prasugrel) przez 12 miesięcy	I	A
Klopidogrel w dawce 75 mg raz na dobę po odpowiednim wysyceniu (np. 600 mg lub przez co najmniej 5 dni leczenia podtrzymującego) jest zalecany jako dodatek do ASA przez 6 miesięcy po wszczęciu stentu wieńcowego u pacjentów z CCS, niezależnie od typu stentu, chyba że wskazane jest skrócenie leczenia ze względu na ryzyko lub wystąpienie krwawienia zagrażającego życiu	I	A
Klopidogrel zaleca się jako alternatywę w przypadku nietolerancji ASA	I	B
U pacjentów z cukrzycą i ACS leczonych DAPT, poddawanych CABG i niewymagających długotrwałej terapii OAC, zaleca się wznowienie leczenia inhibitorem receptora P2Y ₁₂ zaraz po operacji, gdy tylko zostanie to uznane za bezpieczne, i kontynuowanie go do 12 miesięcy	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na cukrzycę z ostrym lub przewlekłym zespołem wieńcowym i/lub po przeszłornej interwencji wieńcowej wymagających długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego		
U pacjentów z AF otrzymujących leczenie przeciwrytmowe, kwalifikujących się do leczenia przeciwzakrzepowego i bez przeciwwskazań, zamiast VKA zaleca się stosowanie NOAC	I	A
U pacjentów z ACS lub CCS i cukrzycą poddawanych wszczęciu stentu wieńcowego i ze wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego zaleca się potrójną terapię małymi dawkami ASA, klopidogrelem i OAC przez co najmniej 1 tydzień, a następnie terapię podwójną OAC i pojedynczym, doustnym lekiem przeciwrytmowym	I	A
Zalecenia dotyczące gastroprotekcji		
W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego	I	A
W przypadku stosowania klopidogrelu nie zaleca się stosowania omeprazolu i esomeprazolu w celu ochrony żołądka	III	B
Zalecenia dotyczące wieloczynnikowego podejścia u chorych na cukrzycę		
Zaleca się wczesną identyfikację i leczenie czynników ryzyka oraz chorób współistniejących	I	A
Zaleca się wieloczynnikowe podejście do leczenia T2DM z uwzględnieniem celów leczenia	I	B
Zaleca się wielodyscyplinarne podejście behawioralne, które łączy wiedzę i umiejętności różnych opiekunów	I	C
Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę		
Zaleca się wdrożenie podobnych technik rewaskularyzacji (np. zastosowanie DES i dostępu promieniowego w przypadku PCI oraz zastosowanie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej jako pomostu w CABG) u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy	I	A
Rewaskularyzację mięśnia sercowego w CCS zaleca się, gdy dławica utrzymuje się pomimo stosowania leków przeciw-dławicowych lub u pacjentów z udokumentowanym dużym obszarem niedokrwienia (> 10% LV)	I	A
U pacjentów ze STEMI bez wstrząsu kardiogenego i z wielonaczyniową CAD zaleca się pełną rewaskularyzację	I	A
Nie zaleca się rutynowej, natychmiastowej rewaskularyzacji zmian innych niż dozawałowe u pacjentów z zawałem serca i chorobą wielonaczyniową objawiającą się wstrząsem kardiogenym	III	B
Zalecenia dotyczące kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym		
Zaleca się ocenę stanu glikemii podczas oceny wstępnej u wszystkich pacjentów z ACS	I	B
Zaleca się częste monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą lub hiperglikemią (definiowaną jako stężenie glukozy $\geq 11,1$ mmol/l lub ≥ 200 mg/dl)	I	C

→

Zalecenia dotyczące badań przesiewowych i diagnostyki niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą		
Ocena pod kątem niewydolności serca		
W przypadku podejrzenia HF zaleca się pomiar stężenia BNP/NT-proBNP	I	B
U wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę zaleca się systematyczne badanie objawów i/lub oznak HF podczas każdej wizyty klinicznej	I	C
Badania diagnostyczne u wszystkich pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca		
Zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG	I	C
Zaleca się wykonanie przeklatkowego badania echokardiograficznego	I	C
Zaleca się wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej (RTG)	I	C
Zaleca się rutynowe badania krwi w celu wykrycia chorób współistniejących, obejmujących pełną morfologię krwi obwodowej, mocznik, kreatyninę i elektrolity, ocenę funkcji tarczycy, lipidy i gospodarkę żelazem (ferrytyna i TSAT)	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i cukrzycą		
Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego wskazanego u chorych z HFrEF (II–IV klasa NYHA) i cukrzycą		
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u wszystkich pacjentów z HFrEF i T2DM w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
U wszystkich pacjentów z HFrEF i cukrzycą zaleca się sakubitryl/walsartan lub ACEI w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu	I	A
Beta-adrenolityki są zalecane u pacjentów z HFrEF i cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu	I	A
MRA zaleca się u pacjentów z HFrEF i cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu	I	A
Zalecana jest intensywna strategia wczesnego rozpoczęcia leczenia opartego na dowodach naukowych (inhibitory SGLT2, ARNI/ACEI, beta-adrenolityki i MRA), z szybkim zwiększaniem dawek docelowych do zdefiniowanych w badaniu, rozpoczynając przed wypisem ze szpitala, i z częstymi wizytami kontrolnymi w ciągu pierwszych 6 tygodni po hospitalizacji z powodu HF, aby zmniejszyć liczbę ponownych przyjęć lub śmiertelność	I	B
Zalecenia dotyczące innych sposobów leczenia wskazanych u wybranych pacjentów z HFrEF (II–IV klasa NYHA) i cukrzycą		
U chorych na cukrzycę, podobnie jak w populacji ogólnej z HFrEF, zaleca się terapię z wykorzystaniem urządzeń wszczepialnych za pomocą ICD, CRT-P lub CRT-D	I	A
ARB zaleca się u objawowych pacjentów z HFrEF i cukrzycą, którzy nie tolerują sakubitrylu/walsartanu lub ACEI, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Leki moczopędne są zalecane u pacjentów z HFrEF i cukrzycą, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoiny płynów, w celu złagodzenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF	I	C
Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%		
Empagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z T2DM i LVEF >40% (HFmrEF i HFpEF) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Leki moczopędne są zalecane u pacjentów z HFpEF lub HFmrEF i cukrzycą z oznakami i/lub objawami zastoiny płynów w celu poprawy objawów, wydolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF	I	C
Zalecenia dotyczące leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewydolnością serca i bez niej		
Zalecenia dotyczące leków hipoglikemizujących w celu ograniczenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2, z istniejącą niewydolnością serca lub bez niej		
Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, ertugliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM z wieloma czynnikami ryzyka ASCVD lub z rozpoznaną ASCVD w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF	I	A
Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
U pacjentów z T2DM i LVEF >40% (HFmrEF i HFpEF) zaleca się empagliflozynę lub dapagliflozynę w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	I	A
Zalecenia dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących zwiększających ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych na cukrzycę typu 2		
Pioglitazon wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u pacjentów z cukrzycą i nie jest zalecany w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF)	III	A

→

Inhibitor DPP-4, saksagliptyna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą i nie jest zalecany w leczeniu hipoglikemizującym u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF)	III	B
Zalecenia do szczególnego rozważenia u pacjentów z niewydolnością serca i cukrzycą		
Zaleca się zmianę leczenia hipoglikemizującego z leków bez udowodnionego wpływu na układ sercowo-naczyniowy lub udowodnionego bezpieczeństwa CV na leki o udowodnionym korzystnym wpływie na układ CV	I	C
Zalecenia dotyczące migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą		
Badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków w cukrzycy		
Oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF za pomocą palpacyjnego badania tętna lub EKG są zalecane u pacjentów ≥ 65 . roku życia	I	B
Oportunistyczne badania przesiewowe w kierunku AF za pomocą palpacyjnego badania tętna lub EKG są zalecane u pacjentów z cukrzycą < 65 . roku życia (szczególnie jeśli występują inne czynniki ryzyka), ponieważ u pacjentów z cukrzycą AF występuje częściej w młodszej grupie wiekowej	I	C
Leczenie przeciwpłytkowe w migotaniu przedsionków u pacjentów chorych na cukrzycę		
Doustne leczenie przeciwpłytkowe zaleca się w celu zapobiegania udarowi u pacjentów z AF i cukrzycą oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru (CHA ₂ DS ₂ -VASc)	I	A
W zapobieganiu udarowi w przebiegu AF zaleca się stosowanie NOAC zamiast VKA, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi protezami zastawek lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej	I	A
Zalecenia dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą		
Zaleca się intensywne obniżanie stężenia LDL-C za pomocą statyn lub połączenia statyny i ezetymibu	I	A
Docelowe ciśnienie tętnicze $\leq 130/80$ mm Hg jest zalecane w celu zmniejszenia ryzyka CVD i albuminurii	I	A
Zalecane jest przyjęcie spersonalizowanej wartości docelowej HbA1c 6,5%–8,0% (48–64 mmol/mol), z wartością docelową $< 7,0\%$ (< 53 mmol/mol) w celu zmniejszenia powikłań mikronaczyniowych, jeśli tylko jest to możliwe	I	A
Zaleca się stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki ACEI lub ARB	I	A
Inhibitor SGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna lub dapagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z T2DM i CKD z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² w celu zmniejszenia ryzyka CVD i niewydolności nerek	I	A
Finerenon zaleca się jako dodatek do ACEI lub ARB u pacjentów z T2DM i eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² przy UACR ≥ 30 mg/mmol (≥ 300 mg/g) lub eGFR 25–60 ml/min/1,73 m ² i UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) w celu ograniczenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek	I	A
W celu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się stosowanie GLP-1 RA przy eGFR > 15 ml/min/1,73 m ² ze względu na małe ryzyko hipoglikemii oraz korzystny wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię	I	A
U pacjentów z CKD i ASCVD zaleca się małe dawki ASA (75–100 mg raz na dobę)	I	A
Zaleca się wykonywanie rutynowych badań przesiewowych u pacjentów chorych na cukrzycę w kierunku choroby nerek poprzez ocenę eGFR, zdefiniowanego na podstawie CKD-EPI, i UACR	I	B
U osób z CKD, cukrzycą i stabilną umiarkowaną lub zaawansowaną CAD zaleca się intensywne leczenie zachowawcze lub pierwotne leczenie inwazyjne ze względu na podobne wyniki	I	B
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ARB i ACEI	III	B
Zalecenia dotyczące chorób aorty i tętnic obwodowych oraz cukrzycy		
Choroba tętnic kończyn dolnych u chorych na cukrzycę		
U chorych na cukrzycę i objawową LEAD zaleca się leczenie przeciwpłytkowe	I	A
U chorych na cukrzycę i CLTI zaleca się ocenę ryzyka amputacji. W tym celu przydatna jest skala Wifl	I	B
Ponieważ u pacjentów z cukrzycą i LEAD ryzyko CV jest bardzo duże, zaleca się docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i redukcję LDL-C o co najmniej 50%	I	B
Zaleca się regularne badania przesiewowe w kierunku LEAD poprzez ocenę kliniczną i/lub pomiar ABI	I	C
U chorych na cukrzycę, a zwłaszcza z LEAD, nawet wobec braku objawów zaleca się edukację pacjenta w zakresie pielęgnacji stóp. Wczesne rozpoznanie utraty tkanki i/lub zakażenia oraz skierowanie do zespołu multidyscyplinarnego jest obowiązkowe w celu poprawy możliwości uratowania kończyny	I	C
ABI $\leq 0,90$ pozwala rozpoznać LEAD niezależnie od obecności objawów. W przypadkach objawowych zaleca się dalszą diagnostykę obejmującą badanie USG dupleksowe	I	C
W przypadku podwyższonego ABI ($> 1,40$) zalecane są inne badania nieinwazyjne, w tym TBI lub USG dupleksowe	I	C
Ultrasonografię dupleksową zaleca się jako metodę obrazową pierwszego rzutu w ocenie anatomii i stanu hemodynamicznego tętnic kończyn dolnych.	I	C
W przypadku CLTI zaleca się rewaskularyzację, w celu uratowania kończyny, jeśli jest to możliwe	I	C

→

Choroba tętnic sztywnych u chorych na cukrzycę

U chorych na cukrzycę i chorobę tętnic sztywnych zaleca się stosowanie takich samych metod diagnostycznych i terapeutycznych (zachowawczych, chirurgicznych lub endowaskularnych) jak u pacjentów bez cukrzycy

I

C

Tętniak aorty u chorych na cukrzycę

U chorych na cukrzycę i tętniaka aorty zaleca się stosowanie takich samych metod diagnostycznych i terapeutycznych (zachowawczych, chirurgicznych lub endowaskularnych) jak u pacjentów bez cukrzycy

I

C

Zalecenia dotyczące cukrzycy typu 1 i chorób układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów z T1DM zaleca się, aby dostosowanie leku hipoglikemizującego odbywało się zgodnie z zasadami samodzielnego leczenia pacjenta pod nadzorem wielodyscyplinarnego zespołu diabetologicznego

I

C

Zaleca się unikanie epizodów hipoglikemii, zwłaszcza u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego

I

C

Zalecenia dotyczące opieki skoncentrowanej na osobie u chorych na cukrzycę

Ustrukturyzowane programy edukacyjne są zalecane u pacjentów z cukrzycą w celu poprawy wiedzy na temat cukrzycy, kontroli glikemii, zarządzania chorobą i wzmocnienia pozycji pacjenta

I

A

Zaleca się opiekę skoncentrowaną na osobie, aby ułatwić wspólną kontrolę i podejmowanie decyzji w kontekście priorytetów i celów danej osoby

I

C

*Klasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych naukowych

Skróty: ABI, wskaźnik kostka-ramię; ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II; ARNI, inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny; ASA, kwas acetylosalicylowy; ASCVD, choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BP, ciśnienie tętnicze krwi; CABG, pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD, choroba wieńcowa; CCB, antagonist wapnia; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CHA₂DS₂-VASc, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny (2 punkty), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (kobiety); CKD, przewlekła choroba nerek; CKD-EPI, epidemiologia przewlekłej choroby nerek; CLTI, przewlekłe niedokrwienie grożące utratą kończyn; CRT-D, terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora; CRT-P, terapia resynchronizująca z funkcją stymulatora; CV, sercowo-naczyniowy; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; DAPT, podwójna terapia przeciwplatekowa; DES, stent uwalniający lek; DPP-4, dipeptydylopeptydaza-4; EKG, elektrokardiogram; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA_{1c}, hemoglobina glikowana; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFREF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; LEAD, choroba tętnic kończyn dolnych; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał serca; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NOAC, doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; OAC, doustny antykoagulant; OGTT, doustny test obciążenia glukozą; PCI, przeszczepiona interwencja wieńcowa; PCSK9, konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9; RAS, układ renina-angiotensyna; SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; SCORE2-Diabetes, kalkulator SCORE2 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych dla pacjentów z cukrzycą typu 2; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; STEMI, zawał serca z uniesieniem odcinka ST; T1DM, cukrzyca typu 1; T2DM, cukrzyca typu 2; TBI, wskaźnik paluch-ramię; TOD, uszkodzenia narządowe; TSAT, wysycenie transferyny; UACR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; VKA, antagonisty witaminy K; Wifl, rana, niedokrwienie, infekcja stopy

18. WSKAŹNIKI JAKOŚCI

Wskaźniki jakości (QI, *quality indicator*) to narzędzia, które można wykorzystać do oceny jakości opieki, jej struktury, procesu i efektów [838]. Mogą także służyć jako mechanizm poprawiający przestrzeganie zaleceń wytycznych poprzez powiązanie inicjatywy mającej na celu poprawę jakości opieki i standaryzację jej poziomu [839, 840]. W związku z tym rola QI w poprawie opieki i wyników leczenia CVD jest w coraz większym stopniu zauważana przez instytucje zarządzające ochroną zdrowia, organizacje zawodowe, płatników i społeczeństwo [838].

ESC rozumie potrzebę pomiaru i raportowania jakości oraz wyników opieki sercowo-naczyniowej, dlatego ustanowiło metody opracowywania QI ESC w celu ilościowego określenia opieki i wyników leczenia CVD [838]. Do chwili obecnej ESC opracowało zestawy QI dla szeregu chorób układu sercowo-naczyniowego równolegle z tworzeniem Wytycznych Praktyki Klinicznej ESC [841–844].

Celem ESC jest ujednoczenie QI dla różnych sytuacji CV i ich integracja z rejestrami ESC, dostarczającymi rzeczywistych danych na temat wzorców i efektów opieki nad chorobami sercowo-naczyniowymi w całej Europie [845].

19. SUPLEMENT

Suplement jest dostępny w internetowej wersji czasopisma „European Heart Journal”.

20. OŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE DOSTĘPNOŚCI DANYCH

Nie wygenerowano ani nie przeanalizowano żadnych nowych danych na poparcie niniejszych badań.

21. INFORMACJA O AUTORACH

Afilacje Autorów / Członków Grupy Roboczej: Katharina Schütt, Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Niemcy; **Dirk Müller-Wieland**, Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Niemcy; **Ramzi A. Ajjan**, Clinical Population and Sciences Department, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, Wielka Brytania, Department of Diabetes and Endocrinology, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, Wielka Brytania; **Manuel J. Antunes**, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugalia; **Ruxandra M. Christodorescu**, Department V Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy V. Babeş, Timișoara, Rumunia, Research Center Institute of Cardiovascular Diseases, Timișoara, Rumunia; **Carolyn Crawford** (Wielka Brytania), Forum Pacjentów ESC, Sophia Antipolis, Francja; **Emanuele Di Angelantonio**, Department of Public Health and Primary Care University of Cambridge, Cambridge, Wielka Brytania, Health Data Science Centre, Human Technopole, Mediolan, Włochy; **Björn Eliasson**,

Institute of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Szwecja; **Christine Espinola-Klein**, Department of Angiology, Center of Cardiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Moguncja, Niemcy; **Laurent Fauchier**, Cardiology Department Centre Hospitalier Universitaire Trousseau, Université de Tours, Tours, Francja; **Martin Halle**, Preventive Sports Medicine and Sports Cardiology, Technical University of Munich, Monachium, Niemcy; **William G. Herrington**, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oksford, Wielka Brytania; **Alexandra Kautzky-Willer**, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria, Institute for Gender Medicine, La pura women's health resort Kamptal, Gars am Kamp, Austria; **Ekaterini Lambrinou**, Department of Nursing, Cyprus University of Technology, Limassol, Cypr; **Maciej Lesiak**, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska; **Maddalena Lettino**, Cardiothoracic and Vascular Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Włochy; **Darren K. McGuire**, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Stany Zjednoczone, Parkland Health and Hospital System, Dallas, Stany Zjednoczone; **Wilfried Mullens**, Cardiology, Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgia, Faculty of Medicine and Life Sciences, University Hasselt, Hasselt, Belgia; **Bianca Rocca**, Section of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rzym, Włochy; **Naveed Sattar**, School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, Wielka Brytania.

22. DODATEK

Grupa ds. dokumentów naukowych ESC

Obejmuje recenzentów dokumentów i Krajowe Towarzystwa Kardiologiczne ESC.

Recenzenci dokumentu: Eva Prescott (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Dania), Francesco Cosentino (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Szwecja), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Sotiris Antoniou (Wielka Brytania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Iris Baumgartner (Szwajcaria), Sergio Buccheri (Szwecja), Hector Bueno (Hiszpania), Jelena Čelutkienė (Litwa), Alaide Chieffo (Włochy), Christina Christersson (Szwecja), Andrew Coats (Wielka Brytania), Bernard Cosyns (Belgia), Martin Czerny (Niemcy), Christi Deaton (Wielka Brytania), Volkmar Falk (Niemcy), Brian A. Ference (Wielka Brytania), Gerasimos Filippatos (Grecja), Miles Fisher (Wielka Brytania), Heikki Huikuri (Finlandia), Borja Ibanez (Hiszpania), Tiny Jaarsma (Szwecja), Stefan James (Szwecja), Kamlesh Khunti (Wielka Brytania), Lars Køber (Dania), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Basil S. Lewis (Izrael), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), John William McEvoy (Irlandia), Borislava Mihaylova (Wielka Brytania), Richard Mindham (Wielka Brytania), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Gianfranco Parati (Włochy), Agnes A. Pasquet (Belgia), Carlo Patrono (Włochy), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania),

Massimo F. Piepoli (Włochy), Amina Rakisheva (Kazachstan), Xavier Rossello (Hiszpania), Peter Rossing (Dania), Lars Ryden (Szwecja), Eberard Standl (Niemcy), Lale Tokgozoglou (Turcja), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Frank Visseren (Holandia), Massimo Volpe (Włochy), Christiaan Vrints (Belgia) i Adam Witkowski (Polska).

Krajowe Towarzystwa Kardiologiczne ESC aktywnie zaangażowane w proces recenzji Wytycznych ESC 2023 dotyczących postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę: **Armenia:** Armeńskie Stowarzyszenie Kardiologów, Lusine Hazarapetyan; **Austria:** Austriackie Towarzystwo Kardiologiczne, Andreas Zirlik; **Azerbejdżan:** Azerbejdżańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Yasmin Rustamova; **Belgia:** Belgijskie Towarzystwo Kardiologiczne, Philippe van de Borne; **Bośnia i Hercegowina:** Stowarzyszenie Kardiologów Bośni i Hercegowiny, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bułgarskie Towarzystwo Kardiologiczne, Nina Gotcheva; **Chorwacja:** Chorwackie Towarzystwo Kardiologiczne, Davor Milicic; **Cypr:** Cypryjskie Towarzystwo Kardiologiczne, Petros Agathangelou; **Czarnogóra:** Czarnogórskie Towarzystwo Kardiologiczne, Aneta Boskovic; **Czechy:** Czeskie Towarzystwo Kardiologiczne, Michal Vrablík; **Dania:** Duńskie Towarzystwo Kardiologiczne, Morten Schou; **Egipt:** Egipskie Towarzystwo Kardiologiczne, Hosam Hasan-Ali; **Estonia:** Estońskie Towarzystwo Kardiologiczne, Margus Viigimaa; **Finlandia:** Fińskie Towarzystwo Kardiologiczne, Riikka Lautamäki; **Francja:** Francuskie Towarzystwo Kardiologiczne, Victor Aboyans; **Gruzja:** Gruzińskie Towarzystwo Kardiologiczne, Zurab Klimiashvili; **Grecja:** Greckie Towarzystwo Kardiologiczne, Gerasimos Siasos; **Hiszpania:** Hiszpańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Almudena Castro Conde; **Holandia:** Holenderskie Towarzystwo Kardiologiczne, Fabrice Martens; **Islandia:** Islandzkie Towarzystwo Kardiologiczne, Berglind Libungan; **Irlandia:** Irlandzkie Towarzystwo Kardiologiczne, Maeve Durkan; **Izrael:** Izraelskie Towarzystwo Kardiologiczne, Barak Zafrir; **Kazachstan:** Stowarzyszenie Kardiologów Kazachstanu, Meiramgul Tundybayeva; **Kirgistan:** Kirgiskie Towarzystwo Kardiologiczne, Erkin Mirrakhimov; **Kosowo (Republika):** Kosowskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ibadete Bytyçi; **Liban:** Libańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Georges Saadé; **Litwa:** Litewskie Towarzystwo Kardiologiczne, Jolita Badarienė; **Luksemburg:** Luksemburskie Towarzystwo Kardiologiczne, Cristiana-Astra Banu; **Łotwa:** Łotewskie Towarzystwo Kardiologiczne, Karlis Trusinskis; **Macedonia Północna:** Krajowe Towarzystwo Kardiologiczne Macedonii Północnej, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Caroline Jane Magri; **Maroko:** Marokańskie Towarzystwo Kardiologiczne, Mustapha El Hattatoui; **Niemcy:** Niemieckie Towarzystwo Kardiologiczne, Malte Kelm; **Norwegia:** Norweskie Towarzystwo Kardiologiczne, Eva Cecilie Knudsen; **Polska:** Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Paweł Burchardt; **Portugalia:** Portugalskie Towarzystwo Kardiologiczne, Ricardo Fontes-Carvalho; **Rumunia:**

Rumuńskie Towarzystwo Kardiologiczne, Dragos Vineanu; **San Marino:** Towarzystwo Kardiologiczne San Marino, Tatiana Mancini; **Serbia:** Serbskie Towarzystwo Kardiologiczne, Branko Beleslin; **Słowacja:** Słowackie Towarzystwo Kardiologiczne, Emil Martinka; **Słowenia:** Słoweńskie Towarzystwo Kardiologiczne, Zlatko Fras; **Szwajcaria:** Szwajcarskie Towarzystwo Kardiologiczne, David Carballo; **Syryjska Republika Arabska:** Syryjskie Stowarzyszenie Sercowo-Naczyniowe, Walid Bsata; **Szwecja:** Szwedzkie Towarzystwo Kardiologiczne, Linda Mellbin; **Tunezja:** Tunezyjskie Towarzystwo Kardiologii i Chirurgii Sercowo-Naczyniowej, Fathia Mghaieth; **Turcja:** Tureckie Towarzystwo Kardiologiczne, Baris Gungor; **Ukraina:** Ukraińskie Towarzystwo Kardiologiczne, Olena Mitchenko; **Uzbekistan:** Stowarzyszenie Kardiologów Uzbekistanu, Raisa Trigulova. **Węgry:** Węgierskie Towarzystwo Kardiologiczne, Róbert Gábor Kiss; **Włochy:** Włoska Federacja Kardiologiczna, Furio Colivicchi; **Zjednoczone Królestwo Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej:** Brytyjskie Towarzystwo Kardiologiczne, Stephen Wheatcroft

Komisja ds. wytycznych praktyki klinicznej (CPG)

ESC: Eva Prescott (przewodnicząca, Dania), Stefan James (współprzewodniczący, Szwecja), Elena Arbelo (Hiszpania), Colin Baigent (Wielka Brytania), Michael A. Borger (Niemcy), Sergio Buccheri (Szwecja), Borja Ibanez (Hiszpania), Lars Køber (Dania), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), John William McEvoy (Irlandia), Borislava Mihaylova (Wielka Brytania), Richard Mindham (Wielka Brytania), Lis Neubeck (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Agnes A. Pasquet (Belgia), Amina Rakisheva (Kazachstan), Bianca Rocca (Włochy), Xavier Rosselló (Hiszpania), Ilonca Vaartjes (Holandia), Christiaan Vrints (Belgia), Adam Witkowski (Polska) i Katja Zeppenfeld (Holandia)

23. PODZIĘKOWANIA

Przewodniczący Grupy Roboczej dziękują Marlo Verket za jej wsparcie w koordynacji tworzenia tego dokumentu.

24. PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo znajduje się w European Heart Journal: Eur Heart J. 2023; 44(39): 4043–4140.